

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kastel 10 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Kastel 10 mg/10 mg tvrdé tobolky  
Kastel 20 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Kastel 20 mg/10 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Kastel 10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rosuvastatinum 10 mg (ve formě rosuvastatinum calcicum) a ramiprilum 5 mg.

#### Kastel 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rosuvastatinum 10 mg (ve formě rosuvastatinum calcicum) a ramiprilum 10 mg.

#### Kastel 20 mg/5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rosuvastatinum 20 mg (ve formě rosuvastatinum calcicum) a ramiprilum 5 mg.

#### Kastel 20 mg/10 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje rosuvastatinum 20 mg (ve formě rosuvastatinum calcicum) a ramiprilum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

#### Kastel 10 mg/5 mg tvrdé tobolky:

Neoznačená, samouzavírací tvrdá želatinová tobolka typu Coni Snap velikosti 2 s téměř bíle zabarveným tělem a cihlově červeným víčkem, naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je asi 18 mm.

#### Kastel 10 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Neoznačená, samouzavírací tvrdá želatinová tobolka typu Coni Snap velikosti 0 s růžově zabarveným tělem a cihlově červeným víčkem, naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je asi 21,7 mm.

#### Kastel 20 mg/5 mg tvrdé tobolky:

Neoznačená, samouzavírací tvrdá želatinová tobolka typu Coni Snap velikosti 0 s téměř bíle zabarveným tělem a rezavě hnědým víčkem, naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je asi 21,7 mm.

#### Kastel 20 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Neoznačená, samouzavírací tvrdá želatinová tobolka typu Coni Snap velikosti 0 s růžově zabarveným tělem a rezavě hnědým víčkem, naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je asi 21,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kastel je indikován k substituční léčbě dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak lze odpovídajícím způsobem kontrolovat ramiprilem v takové dávce, jaká je ve fixní kombinaci, kdy je vedle hypertenze rovněž diagnostikováno jedno z následujících onemocnění:

- primární hypercholesterolemie (typu IIa včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie) nebo
- smíšená dyslipidémie (typu IIb) nebo
- homozygotní familiární hypercholesterolemie nebo
- u pacientů, u nichž se usuzuje na vysoké riziko první kardiovaskulární příhody, k prevenci velkých kardiovaskulárních příhod, jako doplněk ke korekci dalších rizikových faktorů.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tobolka dané síly.

Přípravek Kastel není vhodný k zahajovací léčbě. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud jsou potřeba, se smějí dělat pouze s monokomponentami, přičemž přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly je možný po nastavení příslušných dávek.

Pacient musí být na standardní cholesterol snižující dietě, jež musí během léčby pokračovat.

Přípravek Kastel není vhodný pro pacienty vyžadující 40mg dávku rosuvastatinu.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Kastel u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, nicméně ohledně dávkování nelze dát žádné specifické doporučení a přípravek Kastel se u dětí a dospívajících mladších 18 let nedoporučuje.

### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku >70 let se doporučuje zahajovací dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Je nutno zvážit zahajovací dáčku 1,25 mg ramiprilu, přičemž následná titrace ramiprilu musí být postupnější, zvláště u velmi starých a křehkých pacientů.

Přípravek Kastel není vhodný k zahajovací léčbě. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud jsou potřeba, se smějí dělat pouze s monokomponentami, přičemž přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly je možný po nastavení příslušných dávek.

### *Porucha funkce ledvin*

Přípravek Kastel lze podávat pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Denní dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být založena na clearance kreatininu (viz bod 5.2).

### Rosuvastatin:

- u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná.

### Ramipril:

- pokud je clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min, je maximální denní dávka ramiprilu 10 mg;
- pokud je clearance kreatininu mezi 30 a 60 ml/min, je maximální denní dávka ramiprilu 5 mg.

Tato fixní dávková kombinace není vhodná k zahajovací léčbě. K zahájení léčby nebo k úpravě dávky je nutno použít monokomponentní přípravky.

Použití přípravku Kastel u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Přípravek Kastel není vhodný k léčbě pacientů s poruchou funkce jater, protože v takovém případě maximální denní dávka ramiprilu je 2,5 mg.

Přípravek Kastel je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

### *Rasa*

U asijských subjektů byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů asijského původu je doporučena zahajovací dávka 5 mg rosuvastatinu. Přípravek Kastel není vhodný k zahajovací léčbě. K zahájení léčby nebo k úpravě dávky je nutno použít monokomponentní přípravky.

### *Genetický polymorfismus*

Jsou známy specifické typy genetických polymorfismů, které mohou vést ke zvýšené expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, o nichž je známo, že takovéto specifické typy polymorfismu mají, se doporučuje nižší denní dávka přípravku Kastel.

### *Dávka u pacientů s faktory predisponujícími k myopatii*

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s faktory predisponujícími k myopatii je 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Tato fixní dávková kombinace není k zahajovací léčbě vhodná. K zahájení léčby nebo k úpravě dávky je nutno použít monokomponentní přípravky.

### *Souběžná léčba*

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud se přípravek Kastel podává souběžně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plasmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce na těchto transportních proteinech (např. cyklosporin a některé inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a, je-li to nezbytné, uvažovat o dočasném vysazení přípravku Kastel. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s přípravkem Kastel nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Kastel je nutno užívat každý den ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla.

## **4.3 Kontraindikace**

### Související s rosuvastatinem

- Hypersenzitivita na rosuvastatin.
- Aktivní onemocnění jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normy.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- Myopatie.
- Souběžné podávání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- Současné podávání cyklosporinu.
- Těhotenství a kojení a u žen v plodném věku, které nepoužívají vhodná antikoncepční prostředky (viz body 4.4 and 4.6).

### Související s ramipilem

- Hypersenzitivita na ramipril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE (angiotensin konvertujícího enzymu).
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užívání inhibitorů

- ACE nebo antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRA)).
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stavy.
- U pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je kontraindikováno současné užívání přípravků obsahujících aliskiren (viz body 4.5 a 5.1).

#### Související s přípravkem Kastel

Všechny kontraindikace podrobně popsane výše, které se týkají monokomponent, rovněž platí pro přípravek Kastel.

Hypersenzitivita na kteroukoli z pomocných látek uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Související s rosuvastatinem

##### Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Kastel okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Kastel rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Kastel již nikdy znovu zahajovat.

##### Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byly podávány vyšší dávky rosuvastatinu, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie většinou přechodná nebo intermitentní, hlavně tubulárního původu. Nebylo prokázáno, že by proteinurie predikovala akutní či progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8).

##### Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách a zejména v dávkách >20 mg byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Velmi vzácně byl hlášen výskyt rhabdomyolýzy, pokud se v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy používal ezetimib. Není možné vyloučit farmakodynamickou interakci (viz bod 4.5), přičemž při souběžném použití je třeba opatrnosti.

##### *Myasthenia gravis, oční forma myastenie*

V několika případech bylo hlášeno, že statiny *de novo* indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Kastel musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

##### *Stanovení kreatinkinázy*

Kreatinkináza se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hodnot kreatinkinázy, které mohou zkreslit interpretaci výsledků. Pokud jsou hodnoty kreatinkinázy na počátku významně zvýšené (>5xULN), je třeba kontrolu v průběhu 5 až 7 dnů zopakovat. Jestliže opakované měření potvrdí hladiny kreatinkinázy >5xULN, léčba se nesmí zahájit.

##### *Před léčbou*

Přípravek Kastel, jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je nutno předepisovat opatrně u pacientů s predisponujícími faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Tyto faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin
- hypothyreózu
- dědičné poruchy svalů v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalovou toxicitu po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů v předchozí anamnéze
- nadužívání alkoholu
- věk >70 let
- situace, kdy může dojít ke zvýšení plasmatických hladin (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- současné užívání fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem, přičemž se doporučuje jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty kreatinkinázy významně zvýšené (>5xULN), léčba se nemá zahajovat.

#### *Během léčby*

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů nebo svalovou slabost a křeče, zvláště pokud jsou spojeny se zvýšenou teplotou a celkovým pocitem nemoci. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy (>5xULN), anebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty kreatinkinázy ≤5xULN), je třeba léčbu ukončit. Pokud příznaky vymizí a hodnoty kreatinkinázy se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Kastel nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pacienta pečlivě sledovat. U asymptomatických pacientů není nutné hladiny kreatinkinázy pravidelně sledovat. V průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu, byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována přetrvávající slabostí proximální části svalů a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, jež navzdory vysazení statinů přetrvávají.

V klinických studiích na malém počtu pacientů, jimž se podával rosuvastatin s další léčbou, nebylo zesílení nežádoucích účinků na kosterní sval prokázáno. U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteázy a makrolidovými antibiotiky byl však pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se kombinace přípravku Kastel a gemfibrozilu nedoporučuje. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Kastel a fibrátů nebo niacinu je nutno pečlivě zvážit proti potenciálním rizikům těchto kombinací.

Přípravek Kastel se nesmí podávat souběžně se systémově působícími přípravky s obsahem kyseliny fusidové nebo do 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých se systémově podávání kyseliny fusidové považuje za nezbytné, musí být léčba statiny přerušena po celou dobu trvání léčby kyselinou fusidovou. U pacientů užívajících kombinaci kyseliny fusidové a statinů byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně některých fatálních případů), (viz bod 4.5). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Terapie statiny může být znovu zahájena sedm dnů po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je potřebné dlouhodobé systémové použití kyseliny fusidové, např. k léčbě závažných infekcí, je třeba současné podávání přípravku Kastel a kyseliny fusidové zvážit případ od případu a musí probíhat pod pečlivým lékařským dohledem.

Přípravek Kastel se nesmí podávat pacientům s akutním závažným stavem ukazujícím na myopatii nebo predisponujícím ke vzniku renálního selhání v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy a nekontrolované

záchvaty křečí).

### Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba při podávání přípravku Kastel věnovat zvýšenou pozornost pacientům, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Před začátkem léčby a tři měsíce po jejím nasazení se doporučuje provést jaterní testy. Rosuvastatin se musí vysadit nebo jeho dávkování snížit, pokud je hladina sérových aminotransferáz vyšší než trojnásobek horní hranice normálu.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypothyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby rosuvastatinem zaléčit základní onemocnění.

### Rasa

Studie farmakokinetiky rosuvastatinu ukazují zvýšení expozice u asijských subjektů v porovnání s bělochy (viz body 4.2 a 5.2).

### Inhibitory proteázy

U subjektů, kterým byl rosuvastatin podáván souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Při zahajování a vzestupné tiraci dávek rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteázy je nutno zvážit jak prospěch ze snížení lipidů používáním přípravku Kastel u HIV pacientů léčených inhibitory proteázy, tak potenciál ke zvýšeným plasmatickým koncentracím rosuvastatinu. Souběžné užívání s některými inhibitory proteázy se nedoporučuje, ledaže by se dávky přípravku Kastel upravily (viz body 4.2 a 4.5).

### Intersticiální plicní onemocnění

U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na intersticiální plicní onemocnění, je třeba léčbu statinem vysadit.

### Diabetes mellitus

Některé důkazy ukazují na to, že skupina statinů zvyšuje hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem onemocnění diabetes mellitus mohou v budoucnosti vyvolávat hyperglykémii, kdy je vhodné zahájit formální antidiabetickou péči. Snížení vaskulárního rizika statiny však nad tímto rizikem převažuje, a proto nemá být důvodem k ukončení léčby statiny. Rizikové pacienti (hladina glukosy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být sledováni klinicky i biochemicky podle národních doporučení.

Ve studii JUPITER byla celková četnost onemocnění diabetu mellitus 2,8 % ve skupině léčené rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině léčené placebem, hlavně u pacientů s glukosou nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

### Související s ramiprilem

#### Zvláštní populace

##### *Těhotenství*

Léčba ACE inhibitory, jako je ramipril, nebo antagonisty angiotensinového receptoru II (AIIRA) nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory/AIIRA považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství léčba inhibitory ACE/AIIRA

má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, měla by být zahájena alternativní terapie (viz body 4.3 a 4.6).

#### *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

- *Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem*

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku inhibice ACE, především pokud jsou inhibitor ACE nebo diuretikum jako doprovodná léčba podávány poprvé, nebo při prvním zvýšení dávky.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- pacienti se závažnou hypertenzí;
- pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce;
- pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně);
- pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční;
- pacienti, kteří mají, nebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika);
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem;
- pacienti podstupující velký chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolémii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přetížení).

- *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů angiotenzinu II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů angiotenzinu II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů angiotenzinu II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

- *Přechodné nebo trvalé srdeční selhání po infarktu myokardu*

- *Pacienti ohrožení při akutní hypotenzi srdeční nebo mozkovou ischemií*

Zahajovací fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

#### *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

#### Chirurgický zákrok

Tam, kde je to možné, se doporučuje jeden den před operací ukončit léčbu inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, jako je ramipril.

#### Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledována funkce ledvin a popřípadě upravena dávka. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým selháním srdce nebo po transplantaci ledviny.

### Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Toto riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením respiračních funkcí nebo bez něj) může být zvýšeno u pacientů užívajících souběžně medikace, které mohou angioedém vyvolat, jako jsou inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin), (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP), (jako je racekadotril). Kombinace ramiprilu se sakubitrilem/valsartanem je kvůli zvýšenému riziku angioedému kontaindikována (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému se přípravek Kastel musí vysadit.

Pacient musí být okamžitě léčen na pohotovosti. Musí zde zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8). U těchto pacientů se projevovaly bolesti břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez nich).

### Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku inhibice ACE zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné vysazení přípravku Kastel.

### Sledování elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (>70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitus nebo pacienti užívající draselné soli, draslík šetřící diuretika a další léky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, nebo pacienti s dehydratací, akutní srdeční dekompenzací a metabolickou acidózou. Pokud se současné užívání výše uvedených přípravků považuje za vhodné, doporučuje se pravidelné sledování hodnoty draslíku v séru (viz bod 4.5).

### Sledování elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko rozvoje hyponatremie, se doporučuje pravidelné sledování hladiny sodíku v séru.

### Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počty bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější sledování se doporučuje v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematodes nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

### Etnické rozdíly

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u černošské populace v porovnání s ostatními. Podobně jako další inhibitory ACE může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

### Kašel

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel, který vymizí po přerušení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.



### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Související s rosuvastatinem

#### Vliv současně podávaných léčivých přípravků na rosuvastatin

*Inhibitory transportních proteinů:* rosuvastatin je substrátem některých transportních proteinů, včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Kastel s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a tabulka 1).

*Cyklosporin:* souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo v průměru k sedminásobnému zvýšení hodnot AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz tabulka 1). Přípravek Kastel je u pacientů léčených cyklosporinem kontraindikován (viz bod 4.3). Souběžné podávání nemělo vliv na plasmatické koncentrace cyklosporinu.

*Inhibitory proteázy:* i když přesný mechanismus interakce není znám, souběžné podávání inhibitoru proteázy může silně zvýšit expozici rosuvastatinu (viz tabulka 1). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno s přibližně trojnásobným zvýšením AUC a sedminásobným zvýšením  $C_{max}$  rosuvastatinu. O souběžném podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteázy je možné uvažovat pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a tabulka 1).

*Gemfibrozil a další hypolipidemika:* současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke dvojnásobnému zvýšení  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů ze specifických interakčních studií se žádná klinicky významná interakce s fenofibrátem neočekává, nicméně mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů (> nebo rovno 1 g/den), zvyšují riziko myopatie při současném podávání s inhibitorem HMG-CoA reductázy, pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně.

*Ezetimib:* souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu vedlo u pacientů s hypercholesterolemií k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu (viz body 4.3 a 4.4). Pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem (viz bod 4.4).

*Antacida:* souběžné podávání rosuvastatinu a antacidní suspenze obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý vedlo k poklesu plasmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce se nezkoumal.

*Erythromycin:* souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% snížení AUC a 30% snížení hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

*Enzymy cytochromu P450:* výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin špatným substrátem těchto

isoenzymů. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

*Tikagrelor*: tikagrelor může ovlivnit vylučování rosuvastatinu ledvinami, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoliv přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo současné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze.

*Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu* (viz také tabulka 1 dále): pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, musí se dávkování rosuvastatinu upravit. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné nebo vyšší, podává se úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. Maximální denní dávka rosuvastatinu se musí upravit tak, aby pravděpodobná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání 40 mg rosuvastatinu denně podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu s kombinací ritonavir/atazanavir (3,1násobné zvýšení).

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než dvojnásobně, není nutné úvodní dávku snižovat, nicméně při zvyšování dávky rosuvastatinu nad 20 mg je potřebná opatrnost.

**Tabulka 1: Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; podle klesající velikosti) z publikovaných klinických studií**

<i>Dvojnásobné nebo větší než dvojnásobné zvýšení AUC rosuvastatinu</i>		
<b>Dávkovací režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC rosuvastatinu*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) jednou denně 15 dnů	10 mg, jedna dávka	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jedna dávka	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jedna dávka	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jedna dávka	3,1násobný ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna dávka	2,7násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jedna dávka	2,6násobný ↑
Teriflunomid	Není k dispozici	2,5násobný ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jedna dávka	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑

Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna dávka	2,1násobný ↑
Fostamatnib 100 mg BID	20 mg, jedna dávka	2,0násobný ↑
Klopidogrel 300 mg nasycovací, následovaná 75 mg po 24 hodinách	20 mg, jedna dávka	2násobný ↑
<b><i>Méně než dvojnásobné zvýšení AUC rosuvastatinu</i></b>		
<b>Dávkovací režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC rosuvastatinu*</b>
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, jedna dávka	1,9násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jedna dávka	1,9násobný ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jedna dávka	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jedna dávka	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není k dispozici	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jedna dávka	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
<b><i>Pokles AUC rosuvastatinu</i></b>		
<b>Dávkovací režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkovací režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC rosuvastatinu*</b>
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jedna dávka	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jedna dávka	47% ↓

\*Data uvedená jako x násobná změna představují prostý poměr mezi současným podáváním a rosuvastatinem samotným. Data uvedená jako % změny představují % rozdíl oproti rosuvastatinu samotnému.

Zvýšení je označeno jako “↑”, pokles jako “↓”.

\*\*Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr

AUC = plocha po křivkou, OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Následující léčivé přípravky/kombinace neměly na poměr AUC rosuvastatinu při současném podávání klinicky významný vliv:

aleglitazar 0,3 mg 7 dnů podávání; fenofibrát 67 mg 7 dnů podávání TID; flukonazol 200 mg 11 dnů podávání OD; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dnů podávání BID; ketokonazol 200 mg 7 dnů podávání BID; rifampin 450 mg 7 dnů podávání OD; silymarin 140 mg 5 dnů podávání TID.

#### Vliv rosuvastatinu na současně podávané léčivé přípravky

*Antagonisté vitamínu K:* jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést k prodloužení protrombinového času (INR). Vysazení léčby nebo snížení dávky rosuvastatinu může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné příslušné monitorování INR.

*Perorální kontraceptiva/hormonální substituční léčba (HRT):* souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení plasmatických hladin je třeba brát v úvahu při volbě dávek perorálního kontraceptiva. U subjektů užívajících souběžně rosuvastatin a hormonální substituční léčbu nejsou farmakokinetické údaje k dispozici, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však v klinických studiích podávala velkému počtu žen a byla dobře tolerována.

*Další léčivé přípravky:*

*Digoxin:* na základě údajů získaných z interakčních studií se žádná klinicky významná interakce mezi rosuvastatinem a digoxinem neočekává.

*Kyselina fusidová:* interakční studie s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové a statinů může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou léčba rosuvastatinem vysadit. Viz též bod 4.4.

#### Související s ramipilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů angiotenzinu II nebo aliskirenu je ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS spojena s vyšší četností nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Kontraindikované kombinace

*Sakubitril/valsartan:* současné podávání inhibitorů ACE se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože zvyšuje riziko angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramipilem se nesmí zahajovat dokud od poslední dávky sakubitrilu/valsartanu neuplyne 36 hodin. Sakubitril/valsartan se nesmí nasadit, dokud od poslední dávky ramiprilu neuplyne 36 hodin.

*Mimotělní terapie:* mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou pomocí dextran-sulfátu z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány, nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

#### Upozornění pro použití

*Soli draslíku, heparin, draslík šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimethoprimu a ve fixní kombinaci se sulfamethoxazolem, takrolimu, cyklosporinu):* může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje pečlivé sledování hladiny draslíku v séru.

*Antihypertenziva (např. diuretika) a další látky, které mohou snižovat krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* je nutno předpokládat potenciaci rizika hypotenze.

*Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: doporučuje se sledovat krevní tlak.*

*Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počty krvinek: zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).*

*Soli lithia: inhibitory ACE mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Je nutno sledovat hladinu lithia.*

*Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukosy v krvi.*

*Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová: je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Dále, současné podání inhibitorů ACE a nesteroidních antirevmatik může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.*

*Inhibitory mTOR nebo inhibitory DPP-IV: u pacientů užívajících souběžné medikace, jako jsou inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin, je možné zvýšení rizika angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost (viz bod 4.4).*

*Inhibitory neprilysinu (NEP): při současném podávání inhibitorů ACE a inhibitoru NEP, jako je racekadotril, bylo hlášeno zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).*

*Sakubitril/valsartan: současné podávání inhibitorů ACE se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože zvyšuje riziko angioedému.*

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přípravek Kastel je v těhotenství a během kojení kontraindikován.

Ženy v plodném věku musí používat vhodná antikoncepční opatření (viz bod 4.3).

##### Těhotenství

##### *Rosuvastatin:*

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné produkty biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy v průběhu těhotenství převažuje nad výhodami léčby. Studie na zvířatech přinášejí omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Pokud pacientka během užívání přípravku Kastel otěhotní, je nutné léčbu okamžitě vysadit.

##### *Ramipril:*

V prvním trimestru těhotenství se ramipril nedoporučuje (viz bod 4.4), přičemž ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikován (viz bod 4.3).
---

Pokud jde o riziko teratogenity po expozici inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství epidemiologické důkazy nejsou přesvědčivé, přesto malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud se pokračování léčby inhibitory ACE nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice inhibitorům ACE/antagonistům receptoru angiotenzinu II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snižená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie), (viz bod 5.3)

„Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Dojde-li k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie a hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

### Kojení

#### *Rosuvastatin:*

U potkanů se rosuvastatin do mléka vylučuje. Údaje o vylučování rosuvastatinu do lidského mateřského mléka u lidí neexistují (viz bod 4.3).

#### *Ramipril:*

Protože nejsou dostupné dostačující údaje o podávání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2), ramipril se během kojení nedoporučuje, přičemž je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

### Fertilita

Ohledně fertility nejsou žádné údaje k dispozici.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky snížení krevního tlaku, jako je točení hlavy) mohou narušovat pacientovy schopnosti se soustředit a reagovat, a proto představují rizikové situace tam, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení dopravních prostředků nebo při obsluze strojů).

K tomu může dojít obzvláště na začátku léčby nebo při přechodu z jiných léků. Po první dávce nebo následném zvýšení dávky se doporučuje, aby pacient několik hodin neřídil ani neobsluhoval stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Související s rosuvastatinem

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované u rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích kvůli nežádoucím účinkům účast ukončila méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

Jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, má incidence nežádoucích účinků sklon být závislá na dávce.

*Účinky na ledviny:* U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup z negativního nálezu, resp. stopového množství na +. V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spotánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a peregistračního sledování příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin neukázaly.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie, přičemž výsledky klinických studií ukazují, že její výskyt je nízký.

*Účinky na kosterní svalstvo:* U pacientů léčených rosuvastatinem byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách >20 mg, pozorovány nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s doprovodným selháním ledvin nebo bez něj.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup kreatinkinázy; ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny kreatinkinázy zvýší (>5 x ULN), léčbu je nutno vysadit (viz bod 4.4).

*Účinky na játra:* podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin aminotransferáz; ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný

*U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:*

- sexuální dysfunkce.
- výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

### Související s ramipilem

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakcí souvisejících s hypotenzí.

K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém, hyperkalemie, porucha funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků kombinace

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou utříděny podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC).

Četnosti nežádoucích účinků jsou seřazeny po následující zvyklosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost	
		Rosuvastatin	Ramipril
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Eosinofilie	–	Méně časté
	Trombocytopenie	Vzácné	–
	Pokles počtu bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy)	–	Vzácné
	Pokles počtu červených krvinek	–	Vzácné
	Pokles hemoglobinu	–	Vzácné
	Pokles počtu krevních destiček	–	Vzácné
	Selhání kostní dřeně	–	Není známo
	Pancytopenie	–	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivní reakce, včetně angioedému <sup>1</sup>	Vzácné	Méně časté
	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce	–	Není známo
	Zvýšení antinukleárních protilátek	–	Není známo
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus <sup>2</sup>	Časté	–
	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	–	Není známo
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšení hladiny draslíku v krvi	–	Časté
	Anorexie	–	Méně časté
	Snížení chuti k jídlu	–	Méně časté

	Snížení hladiny sodíku v krvi	–	Není známo
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Depresivní nálada	–	Méně časté
	Úzkost	–	Méně časté
	Nervozita	–	Méně časté
	Neklid	–	Méně časté
	Poruchy spánku, včetně somnolence	–	Méně časté
	Poruchy spánku (včetně insomnie a nočních můr)	Není známo	–
	Stav zmatenosti	–	Vzácné
	Poruchy pozornosti	–	Není známo
	Deprese	Není známo	–
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Točení hlavy	Časté	Časté
	Vertigo	–	Méně časté
	Parestézie	–	Méně časté
	Ageuzie	–	Méně časté
	Dysgeuzie	–	Méně časté
	Třes	–	Vzácné
	Poruchy rovnováhy	–	Vzácné
	Polyneuropatie	Velmi vzácné	–
	Ztráta paměti	Velmi vzácné	–
	Mozková ischemie, včetně ischemické mozkové příhody a přechodné ischemické ataky	–	Není známo
	Zhoršení psychomotorických dovedností	–	Není známo
	Pocit pálení	–	Není známo
	Parosmie	–	Není známo
	Periferní neuropatie	Není známo	–
	Myasthenia gravis	Není známo	–
<i>Poruchy oka</i>	Poruchy vidění, včetně rozmazaného vidění	–	Méně časté
	Konjunktivitida	–	Vzácné
	Oční forma myastenie	Není známo	
<i>Poruchy ucha a labyrinhu</i>	Zhoršení sluchu	–	Vzácné
	Tinnitus	–	Vzácné
<i>Srdeční poruchy</i>	Ischemie myokardu, včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu	–	Méně časté
	Tachykardie	–	Méně časté
	Arytmie	–	Méně časté
	Palpitace	–	Méně časté
	Periferní edém	–	Méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze	–	Časté
	Pokles ortostatického krevního tlaku	–	Časté
	Synkopa	–	Časté
	Zarudnutí	–	Méně časté
	Cévní stenóza	–	Vzácné
	Hypoperfuze	–	Vzácné
	Vaskulitida	–	Vzácné
	Raynaudův fenomén	–	Není známo
<i>Respirační, hrudní a</i>	Neproduktivní dráždivý kašel	–	Časté



<i>mediastinální poruchy</i>	Bronchitida	–	Časté
	Sinusitida	–	Časté
	Dušnost	Není známo	Časté
	Bronchospasmus, včetně zhoršení astmatu	–	Méně časté
	Ucpaný nos	–	Méně časté
	Kašel	Není známo	–
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální zánět	–	Časté
	Poruchy trávení	–	Časté
	Průjem	Není známo	Časté
	Zácpa	Časté	Méně časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	–	Časté
	Bolest břicha	Časté	–
	Nepříjemné pocity v břiše	–	Časté
	Dyspepsie	–	Časté
	Pankreatitida <sup>3</sup>	Vzácné	Méně časté
	Zvýšení hladiny pankreatických enzymů	–	Méně časté
	Angioedém tenkého střeva	–	Méně časté
	Bolest v horní části břicha, včetně gastritidy	–	Méně časté
	Sucho v ústech	–	Méně časté
	Glossitida	–	Vzácné
	Aftózní stomatitida	–	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Zvýšení jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	–	Méně časté
	Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz	Vzácné	–
	Cholestatická žloutenka	–	Vzácné
	Hepatocelulární poškození	–	Vzácné
	Žloutenka	Velmi vzácné	–
	Hepatitida	Velmi vzácné	–
	Akutní selhání jater	–	Není známo
Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (smrtné následky jsou velmi výjimečné)	–	Není známo	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Vyrážka, zejména makulopapulární	–	Časté
	Vyrážka	Méně časté	–
	Svědění	Méně časté	Méně časté
	Hyperhydróza	–	Méně časté
	Exfoliativní dermatitida	–	Vzácné
	Kopřivka	Méně časté	Vzácné
	Onycholýza	–	Vzácné
	Fotosenzitivní reakce	–	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	–	Není známo
	Stevens-Johnsonův syndrom	Není známo	Není známo
	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo	–
	Erythema multiforme	–	Není známo
Pemfigus	–	Není známo	

	Zhoršení psoriázy	–	Není známo
	Psoriasiformní dermatitida	–	Není známo
	Pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém	–	Není známo
	Alopecie	–	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie	Časté	Časté
	Svalové spasmy	–	Časté
	Myopatie (včetně myositidy)	Vzácné	–
	Rhabdomyolýza	Vzácné	–
	Syndrom podobný lupu	Vzácné	
	Roztržení svalu	Vzácné	
	Artralgie	Velmi vzácné	Méně časté
	Poruchy šlach, někdy komplikované přetržením	Není známo	–
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	Není známo	–
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie	Velmi vzácné	–
	Poruchy ledvin, včetně akutního selhání ledvin	–	Méně časté
	Zvýšení výdeje moči	–	Méně časté
	Zhoršení stávající proteinurie	–	Méně časté
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi	–	Méně časté
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	–	Méně časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Přechodná erektilní impotence	–	Méně časté
	Snížení libida	–	Méně časté
	Gynekomastie	Velmi vzácné	Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolesti na hrudi	–	Časté
	Únava	–	Časté
	Pyrexie	–	Méně časté
	Asténie	Časté	Vzácné
	Edém	Není známo	–

<sup>1</sup> Velmi výjimečně může mít obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému smrtelné následky.

<sup>2</sup> Četnost bude záviset na přítomnosti nebo nepřítomnosti rizikových faktorů (glukosa v krvi nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů, hypertenze v anamnéze).

<sup>3</sup> Případy se smrtelnými následky byly u ACE inhibitorů hlášeny velmi výjimečně.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

##### Související s rosuvastatinem

Specifická léčba předávkování neexistuje. Při předávkování se pacient musí léčit symptomaticky a podle potřeby se musí nasadit podpůrná opatření. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatininkinázy.

Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

### Související s ramiprilem

#### Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním inhibitory ACE může patřit nadměrná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

#### Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa<sub>1</sub> adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid).

Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, látky upravující hladinu lipidů, kombinace s jinými léčivy

ATC kód: C10BX17

#### Mechanismus účinku

##### Související s rosuvastatinem

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzymu A na mevalonát, což je prekurzor cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL-C a inhibuje syntézu lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL) v játrech, čímž snižuje celkový počet částic VLDL a LDL.

##### Související s ramiprilem

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a ve tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vedou k vazodilataci. Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u černošské (afrokaribské) populace s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u jiné populace.

#### Farmakodynamické účinky

##### Související s rosuvastatinem

Rosuvastatin snižuje zvýšený LDL-cholesterol, celkový cholesterol a triglyceridy a zvyšuje HDL-cholesterol.

Rovněž snižuje ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz Tabulka 2). Rosuvastatin rovněž snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a non-HDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

**Tabulka 2. Odpověď na dávku u pacientů s primární hypercholesterolemií (typu IIa a IIb) (upravená střední hodnota procentní změny výchozích hodnot)**

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4

10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutického účinku je dosaženo do 1 týdne po zahájení léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo za 2 týdny. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo do 4 týdnů a poté se udrží.

#### Související s ramipilem

##### *Antihypertenzní vlastnosti:*

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin. Maximálního účinku po perorálním podání se obvykle dosáhne během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jedné dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

##### *Srdeční selhání:*

Vedle konvenční terapie pomocí diuretik a případně srdečních glykosidů, bylo prokázáno, že ramipril je účinný u pacientů s funkčními třídami II až IV NYHA (New-York Heart Association). Léčivá látka měla přínosné účinky na srdeční hemodynamiku (snížení plicních tlaků v levé a pravé komoře, snížení celkového periferního cévního odporu, zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu). Rovněž snižoval neuroendokrinní aktivaci.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Související s rosuvastatinem

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky klinického hodnocení fáze III prokázaly, že rosuvastatin je účinný při léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (střední hodnoty výchozích hodnot LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) s ohledem na cíle podle uznávaných pokynů Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (<3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci rychlé titrace dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové parametry a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procenta (33 %) pacientů dosáhla směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C (<3 mmol/l).

V otevřené studii s rychlou titrací dávky byla hodnocena odpověď 42 pacientů (včetně 8 pediatrických pacientů) s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20-40 mg. V celé populaci se střední hodnoty hladiny LDL-C snížily o 22 %.

V klinických studiích s omezeným počtem pacientů bylo prokázáno, že rosuvastatin v kombinaci s fenofibrátem má aditivní účinek na snižování hladiny triglyceridů a v kombinaci s niacinem na zvyšování hladiny HDL-C (viz bod 4.4).

V multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii (METEOR) bylo

randomizováno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční (definováno jako riziko <10 % v následujících 10 letech podle Framinghamské studie), se střední hodnotou LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale se subklinickými známkami aterosklerózy (měřením tloušťky intima-media karotidy – CIMT), a to do ramene s rosuvastatinem v dávce 40 mg jednou denně nebo ramene s placebem a sledování po dobu 2 let.

Rosuvastatin významně zpomaloval riziko progresse maximální hodnoty CIMT na 12 místech karotidy ve srovnání s placebem o -0,0145 mm/rok (95% interval spolehlivosti -0,0196; -0,0093;  $p < 0,0001$ ). Změna oproti výchozí hodnotě byla -0,0014 mm/rok (-0,12 %/rok, nevýznamné) u rosuvastatinu oproti progresi +0,0131 mm/rok (1,12 %/rok,  $p < 0,0001$ ) u placeba. Přímá korelace mezi snížením CIMT a snížením rizika kardiovaskulárních příhod nebyla dosud prokázána. Populace studovaná ve studii METEOR byla charakterizována nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a nepředstavuje tak reprezentativní populaci pro léčbu rosuvastatinem v dávce 40 mg.

Vliv rosuvastatinu na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod na podkladě aterosklerózy byl hodnocen u 17802 mužů ( $\geq 50$  let) a žen ( $\geq 60$  let) ve studii „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).“

Účastníci studie byli náhodně přiřazeni do skupiny, které bylo podáváno placebo ( $n=8901$ ), nebo rosuvastatin 20 mg denně ( $n=8901$ ) a byli sledováni po průměrnou dobu 2 let.

Koncentrace LDL-cholesterolu se ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem snížila o 45 % ( $p < 0,001$ ).

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s výchozím rizikovým skóre podle Framinghamské studie  $>20$  % (1558 pacientů) došlo ve skupině léčené rosuvastatinem ve srovnání s placebem k významnému snížení kombinovaného kritéria hodnocení, jímž byla kardiovaskulární smrt, cévní mozková příhoda a infarktu myokardu ( $p=0,028$ ). Absolutní snížení rizika četnosti příhod na 1000 paciento-roků bylo 8,8. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ( $p=0,193$ ).

V následné analýze vysoce rizikových podskupin pacientů s výchozím rizikovým skóre podle Framinghamské studie  $\geq 5$  % (9302 pacientů), (extrapolováno tak, aby byli zahrnuti i jedinci starší než 65 let) došlo ve skupině s rosuvastatinem ve srovnání s placebem k významnému snížení kombinovaného kritéria hodnocení, jímž byla kardiovaskulární smrt, cévní mozková příhoda a infarktu myokardu ( $p=0,0003$ ). Absolutní snížení rizika četnosti příhod bylo 5,1 na 1000 paciento-roků. Celková mortalita se v této vysoce rizikové skupině nezměnila ( $p=0,076$ ).

Ve studii JUPITER bylo celkem 6,6 % pacientů ve skupině užívající rosuvastatin a 6,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucí příhody. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které vedly k vysazení léčby, byly: myalgie (0,3 % rosuvastatin; 0,2 % placebo), bolesti břicha (0,03 % rosuvastatin; 0,02 % placebo) a vyrážka (0,02 % rosuvastatin; 0,03 % placebo). Nejčastějšími nežádoucími příhodami s frekvencí vyšší než u placeba byly: infekce močových cest (8,7 % rosuvastatin; 8,6 % placebo), nazofaryngitida (7,6 % rosuvastatin; 7,2 % placebo), bolest zad (7,6 % rosuvastatin; 6,9 % placebo) a myalgie (7,6 % rosuvastatin; 6,6 % placebo).

### Související s ramiprilem

#### *Kardiovaskulární prevence/nefroprotektce*

Byla provedena preventivní, placebem kontrolovaná studie (studie HOPE), která zahrnovala více než 9200 pacientů, jímž byl ke standardní léčbě přidáván ramipril. Do studie byli zařazeni pacienti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem buď po aterotrombotickém kardiovaskulárním onemocnění (koronární onemocnění srdce v anamnéze, cévní mozková příhoda nebo onemocnění periferních cév), anebo s diabetem mellitus a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí

z kardiovaskulárních příčin a z důvodu cévní mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinovaných příhod).

**Tabulka 3. Studie HOPE: hlavní výsledky**

	Ramipril	Placebo	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
	%	%		
<b>Všichni pacienti</b>	<b>n=4645</b>	<b>n=4652</b>		
<b>Primární kombinované příhody</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infarkt myokardu</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Úmrtí z kardiovaskulárních příčin</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Cévní mozková příhoda</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Sekundární cílové parametry</b>				
<i>Úmrtí z jakékoli příčiny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Potřeba revaskularizace</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizace kvůli nestabilní angině</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizace kvůli srdečnímu selhání</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikace související s diabetem</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie studie HOPE, zkoumala účinek přidání ramiprilu 10 mg k současnému léčebnému režimu v porovnání s placebem u 3577 pacientů ve věku  $\geq 55$  let (bez omezení horní hranice věku) s převahou pacientů s diabetem 2. typu (a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem), s normálním anebo vysokým tlakem.

Primární analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientů, kteří ve studii užívali ramipril, a u 149 (8,4 %) pacientů užívajících placebo se rozvinula zjevná nefropatie, což odpovídalo RRR 24 %; 95% interval spolehlivosti [3 až 40],  $p=0,027$ .

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná klinická studie REIN se dvěma paralelními skupinami byla zaměřena na vyhodnocení účinku léčby ramiprilem na rychlost poklesu glomerulární filtrace (GFR). Studie zahrnovala 352 normotenzních nebo hypertenzních pacientů (ve věku 18-70 let), kteří měli mírnou (tj. průměrnou exkreci proteinu v moči  $>1$  a  $<3$  g/24 h) nebo těžkou proteinurii ( $\geq 3$  g/24 h) zapříčiněnou chronickou nediabetickou nefropatií. Obě skupiny pacientů byly prospektivně stratifikovány.

Základní analýza pacientů s nejtěžší proteinurií (v této skupině pacientů byla studie předčasně ukončena kvůli přínosu ve skupině s ramiprilem) ukázala, že průměrná rychlost poklesu GFR za měsíc byla nižší při užívání ramiprilu v porovnání s placebem;  $-0,54$  (0,66) oproti  $-0,88$  (1,03) ml/min/měsíc,  $p=0,038$ . Rozdíl mezi skupinami byl  $0,34$  [0,03-0,65] za měsíc a kolem 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientů ve skupině s ramiprilem dosáhlo kombinovaného sekundárního kritéria hodnocení, jímž bylo zdvojení výchozí koncentrace kreatininu v séru a/nebo konečného stádia onemocnění ledvin („end-stage of renal disease“ - ESRD), (potřeba dialýzy nebo transplantace ledvin), zatímco ve skupině s placebem to bylo 45,5 % pacientů ( $p=0,02$ ).

*Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrovaných studiích [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone

and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů angiotenzinu II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů angiotenzinu II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### *Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu*

Do studie AIRE bylo zařazeno více než 2000 pacientů s přechodnými/přetrvávajícími klinickými příznaky srdečního selhání po zjištěném infarktu myokardu. Léčba ramiprilem byla zahájena 3 až 10 dnů po akutním infarktu myokardu. Studie ukázala, že po uplynutí času sledování v průměru 15 měsíců byla mortalita u pacientů léčených ramiprilem 16,9 % oproti 22,6 % u pacientů, kteří dostávali placebo. To znamená, že absolutní snížení mortality bylo 5,7 % a snížení relativního rizika 27 % (95% interval spolehlivosti [11-40 %]).

#### Pediatrická populace

##### *Související s rosuvastatinem*

Ve dvojitě zaslepené randomizované multicentrické placebem kontrolované 12týdenní studii (n=176, 97 chlapců a 79 dívek) následované 40týdenní (n=173, 96 chlapců a 77 dívek) otevřenou fází studie s titrací dávky rosuvastatinu byl podáván rosuvastatin v dávkách 5 mg, 10 mg nebo 20 mg denně nebo placebo dětem ve věku 10 až 17 let (stádium podle Tannera II-V, dívky alespoň 1 rok po první menstruaci) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií po dobu 12 týdnů a poté byl všem dětem podáván rosuvastatin po dobu 40 týdnů. Při vstupu do studie bylo přibližně 30 % pacientů ve věku 10 až 13 let a přibližně 17 % ve stádiu II, 18 % ve stádiu III, 40 % ve stádiu IV a 25 % ve stádiu V podle Tannera.

LDL-C se snížil o 38,3 %, resp. 44,6 %, resp. 50,0 % ve skupině, které byl podáván rosuvastatin 5 mg, resp. 10 mg, resp. 20 mg, ve srovnání s 0,7 % ve skupině užívající placebo.

Na konci 40týdenní otevřené fáze studie s titrací dávky na cílovou hodnotu LDL-C až do maximální dávky 20 mg jednou denně dosáhlo 70 pacientů ze 173 (40,5 %) cílové hodnoty LDL-C nižší než 2,8 mmol/l.

Po 52 týdnech hodnocené léčby nebyl pozorován vliv na růst, hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4). Tato klinická studie (n=176) nebyla vhodná ke srovnání vzácných nežádoucích příhod.

Rosuvastatin byl též studován ve dvouleté otevřené studii s titrací dávky na cílovou hodnotu u 198 dětí

s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku od 6 do 17 let (88 chlapců a 110 dívek, stádium podle Tannera <II až V). Úvodní dávka u všech pacientů byla 5 mg rosuvastatinu jednou denně. U pacientů ve věku od 6 do 9 let (n=64) mohla být dávka titrována na maximální dávku 10 mg jednou denně a u pacientů ve věku od 10 do 17 let (n=134) na maximální dávku 20 mg jednou denně.

Po 24 měsících léčby byla střední hodnota procentuálního snížení LDL-C stanovená metodou nejmenších čtverců ve srovnání s výchozí hodnotou -43 % (výchozí hodnota: 236 mg/dl, 24. měsíc: 133 mg/dl). Pro každou věkovou skupinu byla střední hodnota procentuálního snížení LDL-C stanovená metodou nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě LDL-C -43 % (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl) ve věkové skupině 6 až <10 let, -45 % (výchozí hodnota: 234 mg/dl, 24. měsíc: 124 mg/dl) ve věkové skupině 10 až <14 let, a -35 % (výchozí hodnota: 241 mg/dl, 24. měsíc: 153 mg/dl) ve věkové skupině 14 až <18 let.

Podávání rosuvastatinu v dávkách 5 mg, 10 mg a 20 mg vedlo též ke statisticky významným středním hodnotám změn ve srovnání s výchozími hodnotami následujících sekundárních lipidových a lipoproteinových proměnných: HDL-C, celkového cholesterolu, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, celkový cholesterol/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Všechny tyto změny byly ve smyslu zlepšené odpovědi lipidů a přetrvávaly po celé 2 roky.

Po 24 měsících léčby nebyl zjištěn vliv na růst, tělesnou hmotnost, BMI nebo pohlavní dospívání (viz bod 4.4).

Rosuvastatin v dávce 20 mg jednou denně oproti placebo byl studován v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické studii v křížovém uspořádání u 14 dětí a dospívajících (ve věku od 6 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Studie zahrnovala aktivní 4týdenní vstupní fázi na dietě, v průběhu které byl pacientům podáván rosuvastatin 10 mg, fázi překřížení, která zahrnovala 6týdenní léčbu rosuvastatinem 20 mg s předchozí či následnou 6týdenní léčbou placebem, a 12týdenní udržovací fázi, v průběhu které byli všichni pacienti léčeni rosuvastatinem 20 mg. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie a užívali ezetimib nebo používali aferézu, pokračovali v této léčbě v průběhu celé studie.

Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg oproti placebo bylo pozorováno statisticky významné ( $p=0,005$ ) snížení LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl nebo 2,2 mmol/l). Bylo pozorováno statisticky významné snížení celkového cholesterolu (20,1 %,  $p=0,003$ ), nonHDL-C (22,9 %,  $p=0,003$ ) a apoB (17,1 %,  $p=0,024$ ). Po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg oproti placebo byla rovněž pozorována snížení TG, LDL-C/HDL-C, celkového cholesterolu/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a apoB/apoA-1. Snížení LDL-C po 6 týdnech léčby rosuvastatinem 20 mg následujících po 6 týdnech podávání placebo přetrvávalo po dobu 12 týdnů. U jednoho pacienta nastalo další snížení LDL-C (8,0 %), celkového cholesterolu (6,7 %) a nonHDL-C (7,4 %) po 6 týdnech léčby po titraci na dávku 40 mg rosuvastatinu.

Během prodloužené otevřené fáze studie bylo u 9 z těchto pacientů léčených 20 mg rosuvastatinu po dobu až 90 týdnů snížení LDL-C udržováno v rozmezí -12,1 % až -21,3 %.

U 7 hodnotitelných dětí a dospívajících (ve věku od 8 do 17 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií v otevřené studii rychlé titrace dávky (viz výše) bylo procento snížení LDL-C (21 %), celkového cholesterolu (19,2 %) a non-HDL-C (21,0 %) po 6 týdnech léčby 20 mg rosuvastatinu po dobu 6 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou konzistentní s výše uvedenou studií u dětí a dospívajících s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s rosuvastatinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, primární smíšené dyslipidemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2 pro informaci o použití v pediatrii).



### Související s ramiprilem

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 244 pediatrických pacientů s hypertenzí (73 % s primární hypertenzí) ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti buď nízkou, střední či vysokou dávku ramiprilu pro dosažení plazmatické koncentrace ramiprilátu odpovídající rozmezí dávek u dospělých 1,25 mg; 5 mg a 20 mg dle tělesné hmotnosti. Na konci 4týdenního období podávání ramiprilu nebylo dosaženo kritéria hodnocení, jímž bylo snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se snížil diastolický krevní tlak. Jak střední, tak vysoká dávka ramiprilu vykazaly u dětí s potvrzenou hypertenzí významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní, randomizované, dvojité zaslepené studie zaměřené na zvyšování dávky s následným vysazením přípravku u 218 pediatrických pacientů ve věku 6-16 let (75 % s primární hypertenzí), kde oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly mírný rebound, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky ramiprilu [nízká dávka (0,625 mg až 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg až 10 mg); vysoká dávka (5 mg až 20 mg)] v závislosti na hmotnosti. Ramipril u studované pediatrické populace nevykazoval lineární odpověď na dávku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Související s rosuvastatinem

#### Absorpce

Maximálních plasmatických koncentrací rosuvastatinu se po perorálním podání dosáhne za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

#### Distribuce

Rosuvastatin se rozsáhle vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem cholesterolu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plasmatické bílkoviny, především albumin.

#### Biotransformace

Rosuvastatin je metabolizován v omezené míře (asi 10 %). Studie metabolizace *in vitro* využívající lidské hepatocyty ukazují, že rosuvastatin je špatným substrátem cytochromu P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

#### Eliminace

Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Močí se vylučuje přibližně 5 % v nezměněné formě. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se s rostoucí dávkou neprodlužuje. Hodnota geometrického průměru plasmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

#### Linearita/nelinearita

Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny farmakokinetických parametrů.

#### Zvláštní populace:

*Věk a pohlaví*

Věk ani pohlaví nemají na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých klinicky relevantní vliv.

#### *Rasa*

Farmakokinetické studie ukázaly ve srovnání s bělochy přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$  u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci). Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populační farmakokinetická analýza klinicky relevantní rozdílů ve farmakokinetice mezi bělochy a černochoy neodhalila.

#### *Porucha funkce ledvin*

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá na plasmatické koncentrace rosuvastatinu vliv. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plasmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plasmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly v porovnání se zdravými dobrovolníky přibližně o 50 % vyšší.

#### *Porucha funkce jater*

Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla u jedinců s Child-Pughovým skóre 7 a méně zvýšená expozice rosuvastatinu prokázána. U dvou jedinců s Child-Pughovým skóre 8 a 9 nicméně byla ve srovnání s jedinci s nižším skóre systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná. U pacientů s Child-Pughovým skóre vyšším než 9 žádné zkušenosti neexistují.

#### *Genetický polymorfismus*

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují transportní proteiny OATP1B1 a BCRP. U pacientů s genetickým polymorfismem SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s přibližně 1,7násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu, resp. 2,4násobnému zvýšení expozice ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se nižší denní dávka rosuvastatinu.

#### Související s ramiprilem

##### Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximálních plasmatických koncentrací ramiprilu se dosáhne v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moči je rozsah absorpce nejméně 56 %, přičemž absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu je 45 %.

Maximálních plasmatických koncentrací ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, se dosáhne 2 až 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plasmatických koncentrací ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně se dosáhne přibližně čtvrtý den léčby.

##### Distribuce

Přibližně 73 % ramiprilu a asi 56 % ramiprilátu se váže na sérové proteiny.

##### Biotransformace

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

##### Eliminace

Metabolity se vylučují primárně ledvinami.

Pokles plasmatických koncentrací ramiprilátu je vícefázový. Díky své silné saturovatelné vazbě na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých

plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13 až 17 hodin po dávkách 5 až 10 mg a delší po nižších dávkách 1,25 až 2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snížena, přičemž renální clearance ramiprilátu je úměrně závislá na clearance kreatininu. To má za následek zvýšené plasmatické koncentrace ramiprilátu, jež klesají pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plasmatické hladiny ramiprilu jsou u těchto pacientů zvýšené. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od koncentrací pozorovaných u pacientů s normální funkcí jater.

#### *Kojení*

Po jedné perorální dávce ramiprilu nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Účinek opakovaných dávek však není znám.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Související s rosuvastatinem*

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, studiích genotoxicity a karcinogenního potenciálu žádné zvláštní nebezpečí pro člověka neodhalily. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při expozici podobné jako u člověka, zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, laboratorních potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách navíc pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, byla doprovázena nižším počtem mláďat ve vrhu, nižší hmotností mláďat ve vrhu a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávčím, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka

#### *Související s ramiprilem*

Po perorálním podání ramiprilu nebyla akutní toxicita u hlodavců a psů prokázána. Studie zahrnující chronické perorální podávání byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plasmatických elektrolytů a změny krevního obrazu. V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psů a opic od denních dávek 250 mg/kg/den. Potkani bez škodlivých účinků tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den. U velmi mladých potkanů bylo pozorováno při jedné dávce ramiprilu nevratné poškození ledvin.

Toxikologické reprodukční studie u potkanů, králíků a opiců žádné teratogenní vlastnosti nezjistily. Fertilita nebyla zhoršená u samic ani u samců potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace způsobilo nevratné poškození ledvin (dilatace ledvinné pánvičky) u mláďat při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu nenaznačilo.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

### Jádro tobolky

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza [Mikrokrystalická celulóza (E460), Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)]

Magnesium-stearát (E572)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Krosповidon typ B

Hypromelosa

Natrium-stearyl-fumarát

Hydrofobní koloidní oxid křemičitý

Žlutý oxid železitý (E172)

### Obal tobolky

#### Kastel 10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), želatina

#### Kastel 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

Oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), želatina

#### Kastel 20 mg/5 mg tvrdé tobolky

Oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), želatina

#### Kastel 20 mg/10 mg tvrdé tobolky

Oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), želatina

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

30, 60, 90 nebo 100 tvrdých tobolek v OPA/Al/PVC//Al blistrech.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38.

1106 Budapešť

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Kastel 10 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/035/20-C

Kastel 10 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/036/20-C

Kastel 20 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/037/20-C

Kastel 20 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/038/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 7. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 8. 2023