

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

RAMIMED 2,5 mg

RAMIMED 5 mg

RAMIMED 10 mg

tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### RAMIMED 2,5 mg

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg ramiprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 159 mg

#### RAMIMED 5 mg

Jedna tableta obsahuje 5 mg ramiprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 96 mg

#### RAMIMED 10 mg

Jedna tableta obsahuje 10 mg ramiprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 193 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

2,5 mg tableta:

Ploché žlté tablety v tvare kapsuly, s deliacou ryhou na jednej strane a na okrajoch, s vyrazeným označením „R2“

5 mg tableta:

Ploché ružové tablety v tvare kapsuly, s deliacou ryhou na jednej strane a na okrajoch, s vyrazeným označením „R3“

10 mg tableta:

Ploché biele tablety v tvare kapsuly, s deliacou ryhou na jednej strane a na okrajoch, s vyrazeným označením „R4“

Tablety sa môžu rozdeliť na dve rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba hypertenzie.
- Kardiovaskulárna prevencia: redukcia kardiovaskulárnej morbidity a mortality u pacientov:
  - s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (s anamnézou koronárneho srdcového ochorenia alebo mozgovej príhody, či ochorenia periférnych ciev) alebo
  - s diabetom a ešte aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom (pozri časť 5.1).
- Liečba poruchy obličiek:
  - Incipientná glomerulárna diabetická nefropatia definovaná prítomnosťou mikroalbuminúrie,
  - Preukázaná glomerulárna diabetická nefropatia definovaná makroproteinúriou u pacientov s ešte aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom (pozri časť 5.1),
  - Preukázaná glomerulárna nediabetická nefropatia definovaná makroproteinúriou  $\geq 3$  g/deň (pozri časť 5.1).
- Liečba symptomatického srdcového zlyhania.
- Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu: redukcia mortality od akútnej fázy infarktu myokardu u pacientov s klinickými príznakmi srdcového zlyhania so začiatkom liečby > 48 hodín po akútnom infarkte myokardu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### Dospelí pacienti

##### *Pacienti liečení diuretikami*

Po začatí liečby liekom RAMIMED sa môže vyskytnúť hypotenzia. Je to pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí sú súčasne liečení diuretikami. Odporúča sa opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu objemu a/alebo soli v organizme.

Ak je to možné, je potrebné ukončiť liečbu diuretikom 2 až 3 dni pred začiatkom liečby liekom RAMIMED (pozri časť 4.4).

U pacientov s hypertenziou, u ktorých sa liečba diuretikom neukončí, sa musí liečba liekom RAMIMED začať dávkou 1,25 mg. Je potrebné sledovať renálnu funkciu a sérový draslík. Následne sa musí dávkovanie lieku RAMIMED upraviť podľa cieľového krvného tlaku.

##### Hypertenzia

Dávkou je potrebné prispôbiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a na základe kontroly krvného tlaku.

RAMIMED sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inými skupinami antihypertenzív (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

##### *Počiatočná dávka*

Liečba liekom RAMIMED sa má začínať postupne s odporúčanou počiatočnou dávkou 2,5 mg denne.

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom sa po úvodnej dávke môže vyskytnúť nadmerný pokles krvného tlaku. U týchto pacientov sa odporúča počiatočná dávka 1,25 mg a počiatočná liečba musí prebiehať pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

#### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka sa môže zdvojnásobiť v časovom intervale od 2 do 4 týždňov s cieľom postupne dosiahnuť požadovaný krvný tlak. Maximálna povolená dávka lieku RAMIMED je 10 mg denne. Obvykle sa dávka podáva jedenkrát denne.

#### Kardiovaskulárna prevencia

##### *Počiatočná dávka*

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne.

##### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka sa má postupne zvyšovať v závislosti od toho, ako pacient liečivo toleruje. Odporúča sa po jednom alebo dvoch týždňoch liečby dávku zdvojnásobiť a po ďalších dvoch až troch týždňoch ju zvýšiť na cieľovú udržiavaciu dávku 10 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne.

Pozri taktiež vyššie dávkovanie pre pacientov liečených diuretikami.

#### Liečba poruchy obličiek

##### *Pacienti s diabetom a mikroalbuminúriou:*

##### *Počiatočná dávka:*

Odporúčaná úvodná dávka je 1,25 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne.

##### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka sa postupne zvyšuje v závislosti od toho, ako pacient liečivo toleruje. Odporúča sa zdvojnásobenie dávky na 2,5 mg jedenkrát denne po dvoch týždňoch a potom po ďalších dvoch týždňoch na 5 mg jedenkrát denne.

#### Pacienti s diabetom a ešte aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikom

##### *Počiatočná dávka:*

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne.

##### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka sa postupne zvyšuje v závislosti od toho, ako pacient liečivo toleruje. Odporúča sa zdvojnásobenie dávky po jednom až dvoch týždňoch na 5 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne a potom po ďalších dvoch až troch týždňoch na 10 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne. Cieľová denná dávka je 10 mg.

#### Pacienti s nediabetickou nefropatiou definovanou makroproteinúriou $\geq 3$ g/deň

##### *Počiatočná dávka:*

Odporúčaná dávka je 1,25 mg lieku RAMIMED jedenkrát denne.

##### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka sa postupne zvyšuje v závislosti od toho, ako pacient liečivo toleruje. Odporúča sa zdvojnásobenie dávky po dvoch týždňoch na 2,5 mg jedenkrát denne a potom po ďalších dvoch týždňoch na 5 mg jedenkrát denne.

### Symptomatické zlyhanie srdca

#### *Počiatočná dávka:*

U pacientov stabilizovaných na liečbe diuretikami sa odporúča úvodná dávka 1,25 mg denne.

#### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Dávka lieku RAMIMED sa má titrovať zdvojnásobením dávky každý jeden až dva týždne do dosiahnutia maximálnej dennej dávky 10 mg. Výhodnejšie je podať dennú dávku v dvoch podaniach.

### Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu a so srdcovým zlyhaním

#### *Počiatočná dávka*

Po 48 hodinách po infarkte myokardu u klinicky a hemodynamicky stabilných pacientov je počiatočná dávka 2,5 mg dvakrát denne počas troch dní. Ak pacient netoleruje úvodnú dávku 2,5 mg, má sa mu podať dávka 1,25 mg dvakrát denne počas 2 dní a potom zvýšiť dávku na 2,5 mg a 5 mg dvakrát denne. Ak nie je možné dávku zvýšiť na 2,5 mg dvakrát denne, liečbu je potrebné ukončiť.

Pozri taktiež vyššie dávkovanie pre pacientov liečených diuretikami.

#### *Titrácia a udržiavanie dávky*

Denná dávka sa postupne zvyšuje zdvojnásobením dávky v intervaloch jedného až troch dní až po dosiahnutie cieľovej udržiavacej dávky 5 mg dvakrát denne.

Ak je to možné, udržiavacia dávka sa rozdelí do dvoch podaní za deň.

Ak nie je možné dávku zvýšiť na 2,5 mg dvakrát denne, liečbu je potrebné ukončiť. Stále nie je dostatok skúseností s liečbou pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (NYHA IV) bezprostredne po infarkte myokardu. Ak sa prijme rozhodnutie liečiť takýchto pacientov, odporúča sa začať liečbu dávkou 1,25 mg jedenkrát denne a pri každom zvýšení dávky sa vyžaduje špeciálna opatrnosť.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Denná dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek vychádza z klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2):

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, nie je potrebná úprava úvodnej dávky (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka je 10 mg
- ak je klírens kreatinínu v rozmedzí 30 – 60 ml/min, nie je potrebná úprava úvodnej dávky (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka je 5 mg
- ak je klírens kreatinínu v rozmedzí 10 – 30 ml/min, úvodná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka je 5 mg
- u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou: ramipril je mierne dialyzovateľný; úvodná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka je 5 mg; liek sa má podať niekoľko hodín po uskutočnení dialýzy.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2)*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa musí liečba liekom RAMIMED začať iba pod dôsledným lekársym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg lieku RAMIMED.

### *Starší pacienti*

Úvodná dávka musí byť nízka a následná titrácia dávky musí byť pozvoľnejšia pre väčšiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov. Je potrebné zvážiť zníženú úvodnú dávku 1,25 mg ramiprilu.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ramiprilu u detí nebola doteraz stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje pre ramipril sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### **Spôsob podávania**

Perorálne použitie.

Odporúča sa, aby sa RAMIMED užíval každý deň v rovnakom čase.

RAMIMED možno užívať pred jedlom, pri jedle alebo po jedle, pretože príjem potravy neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

RAMIMED sa musí prehltnúť s tekutinou. Nesmie sa žuvať ani drviť.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok alebo na ktorýkoľvek iný ACE (enzým konvertujúci angiotenzín) inhibítor uvedený v časti 6.1
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití ACE inhibítora alebo antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA))
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitým povrchom (pozri časť 4.5)
- Významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ramipril sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou alebo v hemodynamicky nestabilnom stave
- Súbežné používanie lieku RAMIMED s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Osobitné skupiny pacientov

Gravidita: počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako napríklad ramipril alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi/antagonistami AIIR nepovažuje za nevyhnutné, musí sa liečba pacientiek plánujúcich graviditu, zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita diagnostikovaná, liečba ACE inhibítormi/antagonistami AIIR sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

#### *Pacienti s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom*

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor alebo diuretikum ako sprievodná liečba podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a počítať s lekársym dohľadom vrátane sledovania krvného tlaku je potrebné napríklad u týchto pacientov:

- pacienti s ťažkou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné užitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou

- Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu
- Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

### Starší pacienti

Pozri časť 4.2.

### Operácia

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako napríklad ramiprilom, ukončila v prípadoch, kde je to možné, jeden deň pred operáciou.

### Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v počiatočných týždňoch, sa musí sledovať renálna funkcia a prípadne upraviť dávkovanie. Dôkladné sledovanie je potrebné obzvlášť u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia renálnej funkcie je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky.

### Angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane ramiprilu bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie liekov, ako sú inhibítori mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), inhibítory vildagliptínu alebo neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril), môže viesť k zvýšenému riziku angioedému.

Súbežné užívanie ramiprilu so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5). V prípade výskytu angioedému sa musí liečba s liekom RAMIMED ukončiť. Pacient musí byť okamžite liečený na pohotovosti. Musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane lieku RAMIMED (pozri časť 4.8) bol hlásený intestinálny angioedém. Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby liekom RAMIMED.

### Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, sa pozorovala hyperkaliémia. Medzi pacientov s rizikom rozvoja hyperkaliémie patria pacienti s poruchou funkcie obličiek, osoby staršie ako 70 rokov, pacienti s nekontrolovaným diabetes mellitus alebo pacienti užívajúci doplnky draslíka, draslík šetriace diuretiká a iné lieky zvyšujúce hladinu draslíka v krvi alebo pacienti so stavmi, ako je dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak je súbežná liečba vyššie uvedenými liekmi opodstatnená, odporúča sa pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka v sére (pozri časť 4.5).

### Monitorovanie elektrolytov: hyponatrémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatrémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatrémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

### Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza ako aj trombocytopénia a anémia a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, u tých, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermia) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

### Etnické rozdiely

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako aj iné ACE inhibítory môže byť ramipril menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, možno z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

### Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom je potrebné považovať za súčasť diferenciálnej diagnózy kašľa.

### RAMIMED obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

### Kontraindikované kombinácie

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu. Sacubitriľ/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky ramiprilu.

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou so dextránsulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvážilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

### Opatrenia pri používaní

*Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a fixnej kombinácii so sulfametoxazolom, takrolimom, cyklosporínom):* Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie hladiny sérového draslíka.

*Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútne príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín):* Predpokladá sa zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

*Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie lieky (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, epinefrín), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu:* Odporúča sa sledovanie krvného tlaku.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek:* Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).



*Lítiové soli:* Vylučovanie lítia môže byť ACE inhibítormi znížené a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

*Antidiabetiká vrátane inzulínu:* Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa sledovanie hladiny glukózy v krvi.

*Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová:* Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

*mTOR inhibítory alebo vildagliptín:* Pacientom na súbežnej liečbe mTOR inhibítormi (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín môže hroziť vyššie riziko angioedému. Na začiatku liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

*Inhibítory neprilyzínu (NEP):* Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov a NEP inhibítorov, ako je racekadotril, bolo hlásené zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

*Sacubitril/valsartan:* Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbou ACE inhibítorom/antagonistom receptora angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri taktiež 5.3 'Predklinické údaje o bezpečnosti'). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítorom od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu, oligúriu alebo hyperkaliémiu (pozri taktiež časti 4.3 a 4.4).

##### Dojčenie

Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo ak sa prechádza z iných liekov na ramipril. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín ne viesť vozidlo ani neobsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Súčasťou bezpečnostného profilu ramiprilu je výskyt pretrvávajúceho suchého kašľa a reakcií v súvislosti s hypotenziou. K závažným nežiaducim účinkom patrí angioedém, hyperkaliémia, zhoršenie funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, ťažké kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná podľa týchto konvencií:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Eozinofília	Znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek		Zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému					Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené antinukleárne protilátky
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená hladina draslíka v krvi	Anorexia, znížená chuť do jedla			Znížená hladina sodíka v krvi
Psychické poruchy		Depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Stav zmätenosti		Poruchy pozornosti

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia,	Tremor, poruchy rovnováhy		Mozgová ischémia vrátane mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia
Poruchy oka		Poruchy videnia vrátane zahmleného videnia	Konjunktivitída		
Poruchy ucha a labyrintu			Zhoršený sluch, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém			
Poruchy ciev	Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	Sčervenenie	Vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída		Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neproductívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	Bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, prekrvenie nosa			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápal gastrointestinálneho traktu, tráviace ťažkosti, abdominálne	Pankreatitída (pri ACE inhibítorech boli veľmi výnimočne hlásené prípady s fatálnym	Glositída		Aftózna stomatitída

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	ťažkosti, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	koncom), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hladiny pečeneňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	Cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka najmä makulopapulóz na	Angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	Exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza,	Fotosenzi- tívne reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatiformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Svalový spazmus, myalgia	Artralgia			

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
a spojivového tkaniva					
Poruchy obličiek a močových ciest		Zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Prechodná erektilná impotencia, znížené libido			Gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku, únava	Pyrexia	Asténia		

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu bola sledovaná počas 2 klinických štúdií u 325 detí a dospievajúcich vo veku 2 – 16 rokov. Kým povaha a závažnosť nežiaducich účinkov sú podobné ako u dospelých, frekvencia nasledovných nežiaducich účinkov je u detí vyššia:

Tachykardia nepriechodný nos a rinitída, „časté“ ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) v pediatrickej populácii a „menej časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) v dospeljej populácii.

Konjunktivitída, „menej časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) v pediatrickej populácii, zatiaľ čo „zriedkavé“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) v dospeljej populácii.

Tras a žihľavka „menej časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) v pediatrickej populácii, zatiaľ čo „zriedkavé“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) v dospeljej populácii.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u pediatrických pacientov sa významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

### Liečba

Pacient musí byť dôkladne monitorovaný a liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňujú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergných agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje zle.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory, samotné, ATC kód C09AA05.

#### Mechanizmus účinku

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. "prodrug" ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukciiu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítormi bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

#### Farmakodynamické účinky

Antihypertenzívne vlastnosti:

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciiu periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku vo vodorovnej polohe a v stojí bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximálny účinok jednorazovej dávky sa obvykle dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky obvykle trvá 24 hodín.

Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržuje dlhodobou liečbou trvajúcou 2 roky.

Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

Zlyhanie srdca:

Okrem konvenčnej liečby diuretikami a voliteľnými srdcovými glykozidmi sa ramipril preukázal ako účinný u pacientov s funkčnými triedami II – IV New-York Heart Association. Liek mal prospešné účinky

na hemodynamiku srdca (znížený plniaci tlak ľavej a pravej komory, znížená celková periférna vaskulárna rezistencia, zvýšený srdcový výdaj a zlepšený srdcový index). Taktiež znižoval neuroendokrinnú aktiváciu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Kardiovaskulárna prevencia / Nefroprotektia

Uskutočnila sa preventívna placebom kontrolovaná štúdia (HOPE-study), kde sa pridával ramipril k štandardnej liečbe u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zaradení pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia buď po aterotrombotickom kardiovaskulárnom ochorení (koronárne ochorenie srdca, mozgová príhoda alebo periférne vaskulárne ochorenie v anamnéze) alebo s diabetom mellitus a aspoň ešte jedným prídavným rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina vysokodenzitného lipoproteínového cholesterolu alebo fajčenie cigariet).

Štúdia preukázala, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, smrti z kardiovaskulárnej príčiny a mozgovej príhody, samotných a kombinovaných (primárne kombinované udalosti).

#### **Štúdia HOPE: hlavné výsledky**

	Ramipril	Placebo	Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)	p-hodnota
<b>Všetci pacienti</b>	% <b>n=4 645</b>	% <b>N=4 652</b>		
<b>Primárne kombinované udalosti</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70 – 0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Infarkt myokardu	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	< 0,001
Smrť z kardiovaskulárnej príčiny	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	< 0,001
Mozgová príhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	< 0,001
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>				
Smrť z akejkoľvek príčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Potreba revaskularizácie	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Hospitalizácia kvôli nestabilnej angine	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Hospitalizácia kvôli zlyhaniu srdca	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
Komplikácie súvisiace s diabetom	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

NS - "Not significant"

Štúdia MICRO-HOPE, preddefinovaná podštúdia štúdie HOPE, skúmala účinok pridania ramiprilu 10 mg k súčasnému liečebnému režimu v porovnaní s placebom u 3 577 pacientov vo veku  $\geq 55$  rokov (bez limitácie hornej hranice veku) s prevahou pacientov s diabetom 2. typu (a aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom), s normálnym tlakom alebo s vysokým tlakom.

Primárna analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientov v štúdiu užívajúcich ramipril a u 149 (8,4 %) pacientov užívajúcich placebo sa rozvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedalo RRR 24 %; 95 % IS [3 – 40],  $p = 0,027$ .

Štúdia REIN, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, s paralelnými skupinami, placebom kontrolovaná, zameraná na vyhodnotenie účinku liečby ramiprilom na rýchlosť poklesu glomerulárnej filtrácie (GFR) u 352 normotenzných alebo hypertenzných pacientov (vo veku 18 – 70 rokov), ktorí mali miernu (t.j. priemernú urinárnu proteínovú exkréciu  $> 1$  a  $< 3$  g/24 h) alebo ťažkú proteinúriu ( $\geq 3$  g/24 h) zapríčinenú chronickou nediabetickou nefropatiou. Obidve skupiny pacientov boli prospektívne stratifikované.

Základná analýza pacientov s najťažšou proteinúriou (u tejto skupiny pacientov bola štúdia predčasne ukončená kvôli benefitu v skupine s ramiprilom) ukázala, že priemerná rýchlosť poklesu GFR za mesiac bola nižšia s ramiprilom v porovnaní s placebom;  $-0,54$  (0,66) oproti  $-0,88$  (1,03) ml/min/mesiac,  $p = 0,038$ . Rozdiel medzi skupinami bol teda  $0,34$  [0,03 – 0,65] za mesiac a okolo 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientov v skupine s ramiprilom dosiahlo kombinovaný sekundárny koncový ukazovateľ zdvojnásobenie východiskovej koncentrácie kreatinínu v sére a/alebo posledný stupeň ochorenia obličiek (“end-stage of renal disease” - ESRD) (potreba dialýzy alebo transplantácie obličiek), kým v skupine s placebom to bolo 45,5 % pacientov ( $p = 0,02$ ).

#### Duálna blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterónu (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.



### Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu

Do štúdie AIRE bolo zaradených viac ako 2 000 pacientov s prechodnými/pretrvávajúcimi klinickými príznakmi srdcového zlyhania po zistenom infarkte myokardu. Liečba ramiprilom sa začala v niektorý deň časového intervalu od 3 do 10 dní po akútnom infarkte myokardu. Štúdia ukázala, že po uplynutí času sledovania v priemere 15 mesiacov bola mortalita u pacientov liečených ramiprilom 16,9 % a u pacientov liečených placebom 22,6 %. Znamená to, že absolútna redukcia mortality bola 5,7 % a redukcia relatívneho rizika 27 % (95 % IS [11 – 40 %]).

### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % primárna hypertenzia) vo veku 6 – 16 rokov, pacienti dostávali buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúcej rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci štvrtého týždňa bol ramipril pri najvyššej dávke neúčinný, pokiaľ ide o ukazovateľ zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali významnú redukciu aj systolického diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok nebol sledovaný v randomizovanej, dvojito zaslepenej, stiahnutej štúdii s eskaláciou dávky v trvaní 4 týždňov s 218 pediatrickými pacientmi vo veku 6 – 16 rokov (75 % primárna hypertenzia), kde sa u diastolického aj u systolického tlaku preukázala mierna odozva, ale nie štatisticky významný návrat na základnú hodnotu, vo všetkých skúšaných hladinách dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu v závislosti od telesnej hmotnosti. V skúmanej pediatrickej populácii ramipril nemal lineárnu odpoveď na dávku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Na základe údajov o množstve ramiprilu vylúčenom močom je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

### Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

### Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

### Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitel'nú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu s veľmi nízkou plazmatickou koncentráciou.

Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13 – 17 hodín po dávkach 5 – 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

#### Laktácia

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu má za následok, že v materskom mlieku je takmer nemerateľná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Avšak účinok viacerých dávok nie je známy.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečevných esteráz a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientami s normálnou funkciou pečene.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2 – 16 rokov vážiacich > 10 kg. Po dávkach od 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu sa dosiahla v intervale 2 – 3 hodín. Klírens ramiprilátu vysoko koreloval s protokolom o telesnej hmotnosti ( $p < 0,01$ ) ako aj s dávkou ( $p < 0,001$ ). Klírens a distribučný objem narastal so stúpajúcim vekom detí vo všetkých skúšaných hladinách dávok.

Dávka 0,05 mg/kg u detí dosiahla hladinu expozície porovnateľnú s tou, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených ramiprilom 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg u detí mala za následok hladinu expozície vyššiu ako maximálna odporúčaná dávka 10 mg za deň u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Perorálne podanie ramiprilu nepreukázalo akútnu toxicitu u hlodavcov a psov.

Štúdie s chronickým perorálnym podávaním sa robili na potkanoch, psoch a opiciach. U troch druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu.

V dôsledku farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa zaznamenalo výrazné rozšírenie juxtaglomerulárneho aparátu u psa a opice od denných dávok 250 mg/kg/deň. Potkany tolerovali denné dávky 2 mg/kg/deň, psy 2,5 mg/kg/deň a opice 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov.

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkana, králiku a opice nepreukázali žiadne teratogénne vlastnosti. Fertilita u potkanov nebola zhoršená ani u jedincov samčieho ani samičieho pohlavia. Podanie ramiprilu potkanom samičieho pohlavia vo fetálnom období a počas laktácie spôsobilo nevratné poškodenie obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) u mláďat pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Rozsiahle testovanie mutagenity s použitím niekoľkých testovacích systémov nepreukázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

Ireverzibilné poškodenie obličiek bolo pozorované u veľmi mladých potkanov, ktorým bola podaná jednorazová dávka ramiprilu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydrogenuhličitan sodný

monohydrát laktózy

sodná soľ kroskarmelózy

predželatinovaný kukuričný škrob

stearyl-fumarát sodný

Tablety 2,5 mg tiež obsahujú žltý oxid železitý (E 172)

Tablety 5 mg tiež obsahujú žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Blister: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaše: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistrové balenie (Al/Al/Polyamid/PVC) 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tabliet

Plastová PP fľaša s vysúšadlom a LDPE uzáverom: 100 a 500 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Cyprus

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

RAMIMED 2,5 mg: 58/0518/08

RAMIMED 5 mg: 58/0519/08

RAMIMED 10 mg: 58/0520/08

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. október 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. december 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022