

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ramipril Actavis 2,5 mg  
Ramipril Actavis 5 mg  
Ramipril Actavis 10 mg

Tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Ramipril Actavis 2,5 mg obsahuje 2,5 mg ramiprilu.  
Každá tableta Ramipril Actavis 5 mg obsahuje 5 mg ramiprilu.  
Každá tableta Ramipril Actavis 10 mg obsahuje 10 mg ramiprilu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta Ramipril Actavis 2,5 mg obsahuje 150 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).  
Každá tableta Ramipril Actavis 5 mg obsahuje 92 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).  
Každá tableta Ramipril Actavis 10 mg obsahuje 184 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Ramipril Actavis 2,5 mg sú: žlté tablety kapsulovitého tvaru, neobalené, ploché, s rozmermi 10,0 x 5,0 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a bokoch a označením „R2“. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ramipril Actavis 5 mg sú: ružové tablety kapsulovitého tvaru, neobalené, ploché, s rozmermi 8,8 x 4,4 mm s deliacou ryhou na jednej strane a bokoch a označením „R3“. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ramipril Actavis 10 mg sú: biele až sivobiele tablety kapsulovitého tvaru, neobalené, ploché, s rozmermi 11,0 x 5,5 mm s deliacou ryhou na jednej strane a bokoch a označením „R4“. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba hypertenzie.
- Kardiovaskulárna prevencia: redukcia kardiovaskulárnej morbidity a mortality u pacientov:
  - s preukázaným aterotrombotickým 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 ochorenia 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 Ramiprilom Actavis sa môže vyskytnúť hypotenzia. Je to pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí sú súbežne 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 Ramiprilom Actavis (pozri časť 4.4).

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

#### *Hypertenzia*

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

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

##### Začiatková dávka

Liečba Ramiprilom Actavis sa má začínať postupne s odporúčanou začiatkovou dávkou 2,5 mg denne. U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón sa po úvodnej dávke môže vyskytnúť nadmerný pokles krvného tlaku. U týchto pacientov sa odporúča začiatková dávka 1,25 mg a liečba sa má začať pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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

#### *Kardiovaskulárna prevencia*

##### Začiatková dávka

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg Ramiprilu Actavis jedenkrát denne.

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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 Ramiprilu Actavis jedenkrát denne.

Pozri tiež dávkovanie pre pacientov liečených diuretikami uvedené vyššie.

### *Liečba ochorenia obličiek*

#### *Pacienti s diabetom a mikroalbuminúriou*

##### Začiatková dávka

Odporúčaná úvodná dávka je 1,25 mg Ramiprilom Actavis jedenkrát denne.

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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*

##### Začiatková dávka

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg Ramiprilu Actavis jedenkrát denne.

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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

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

##### Začiatková dávka

Odporúčaná dávka je 1,25 mg Ramiprilu Actavis jedenkrát denne.

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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*

##### Začiatková dávka

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

##### Titrácia a udržiavacia dávka

Dávka Ramiprilu Actavis 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*

##### Začiatková 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 tiež dávkovanie pre pacientov liečených diuretikami uvedené vyššie.

##### Titrácia a udržiavacia dávka

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 Ramiprilom Actavis začať iba pod dôsledným lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg Ramiprilu Actavis.

#### *Starší ľudia*

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 neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje pre ramipril sú uvedené v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale nemožno stanoviť žiadne špecifické odporúčanie pre dávkovanie.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Odporúča sa, aby sa Ramipril Actavis užíval každý deň v rovnakom čase.

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

Ramipril Actavis sa musí prehltnúť a zapíť tekutinou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na liečivo, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6 alebo na ktorýkoľvek iný ACE (enzým konvertujúci angiotenzín) inhibítor,
- angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití ACE inhibítora alebo antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA).
- 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 Ramiprilu Actavis s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

#### 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 (AIIIRA). Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi/ antagonistami AIIIR nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita diagnostikovaná, liečba ACE inhibítormi/ antagonistami AIIIR 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 systémom renín-angiotenzín-aldosterón*

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón 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 systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárskeym dohľadom a v prípade potreby aj so sledovaním 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).

###### *- 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 lekárske dohľad.

###### *Staršie osoby*

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.

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie 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 majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Precitlivosť/angioedém

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

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba Ramiprilom Actavis ukončiť.

Bezodkladne sa musí začať s primeranou liečbou. Pacient sa musí pozorovať najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

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

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

#### 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 Ramiprilom Actavis.

#### Monitorovanie elektrolytov: Hladiny draslíka v sére

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane Ramiprilu Actavis sa pozorovala hyperkaliémia. K pacientom s rizikom výskytu hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo také stavy ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza.

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liekov za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).

#### Monitorovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie 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 ako odlišnú diagnózu kašľa.

#### Pomocné látky:

#### Laktóza

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

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Kontraindikované kombinácie

##### *Sakubitril/valsartan*

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po použití 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 nízkodenzitná lipoproteínová aferéza so dextránsulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

##### *Lieky zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s recekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšeniu rizika angioedému. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

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).

#### Opatrenia pri používaní

##### *Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík*

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie ramiprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

##### *Cyklosporín*

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

##### *Heparín*

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

##### *Takrolimus*

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje sledovanie hladiny sérového draslíka.

*Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofen, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín):* Predpokladá sa potenciácia rizika 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:* ACE inhibítory môžu znížiť vylučovanie lítia a preto sa môže jeho toxicita zvýšiť. 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 Actavis. Navyše súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

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

### Gravidita

Ramipril Actavis sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi/ antagonistami AIIR nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, má sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity.

Ak sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi/antagonistami AIIR sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbou ACE inhibítormi/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 tiež časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítormi od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa musia dôkladne sledovať 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 Oplyvnenie 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 pri prechode liečby 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**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

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

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		eozinofília	znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy) znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu,		zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, hemolytická anémia

			znížený počet krvných doštičiek		
<i>Poruchy imunitného systému</i>					anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené antinukleárne protilátky
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšená hladina draslíka v krvi	anorexia, znížená chuť do jedla			znížená hladina sodíka v krvi
<i>Psychické poruchy</i>		zhoršená nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	stav zmätenosti		poruchy pozornosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy, závrat	vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia,	trasenie, poruchy rovnováhy		mozgová ischémia vrátane mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia
<i>Poruchy oka</i>		poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	konjunktivitída		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			zhoršený sluch, tinnitus		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém			
<i>Poruchy ciev</i>	hypotenzia, znížený ortostatický	sčervenanie	vaskulárna stenóza, hypoperfúzia,		Raynaudov fenomén

	krvný tlak, synkopa		vaskulitída		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	bronchospazmu s vrátane zhoršenia astmy, prekrvenie nosa			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy chuti, abdominálna nepohoda, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	pankreatitída (pri ACE inhibítorech boli veľmi výnimočne hlásené fatálne prípady), zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	glositída		aftózna stomatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie		akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne fatálna)
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	vyrážka najmä makulopapulárna	angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholyza,	fotosenzitívne reakcie	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, alopécia
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a</i>	svalový spazmus,	artralgia			

<i>spojivového tkaniva</i>	myalgia				
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi			
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		prechodná erektilná impotencia, znížené libido			gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	bolesť na hrudníku, únava	pyrexia	asténia		

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu bola sledovaná v 2 klinických štúdiách u 325 detí a dospievajúcich vo veku 2-16 rokov. Kým nežiaduce účinky sú svojím charakterom a závažnosťou podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, u detí je vyššia frekvencia výskytu nasledujúcich nežiaducich účinkov:

- Tachykardia, nazálna kongescia a rinitída, "častá" (t.j.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u detí a "menej častá" (t.j.  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) u dospelých.
- Konjunktivitída "častá" (t.j.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u detí, a "zriedkavá" (t.j.  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) u dospelých.
- Tras a žihľavka "menej častá" (t.j.  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) u detí, a "zriedkavá" (t.j.  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) u dospelých.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u detí a dospievajúcich sa významne nelíši v porovnaní s bezpečnostným profilom 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 zahŕňajú 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 nedostatočne odstraňuje.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory, priame, 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 vazokonštrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Nakoľko angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukciiu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítorom 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

##### *Antihypertenzné 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. Maximum účinku jednorazovej dávky sa obvykle dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky obvykle trvá 24 hodín.

Maximum antihypertenzného účinku 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 v anamnéze, mozgová príhoda alebo periférne vaskulárne ochorenie) 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>
<i>Infarkt myokardu</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Smrť z kardiovaskulárnej príčiny</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Mozgová príhoda</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>				
<i>Smrť z akejkoľvek príčiny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Potreba revaskularizácie</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizácia kvôli nestabilnej angine</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizácia kvôli zlyhaniu srdca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikácie súvisiace s diabetom</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

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 CV 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 % CI [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 inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (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 inhibítorm 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 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 bola začatá 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 % CI [11-40 %]).

### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií, 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 štúdií 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. Z dôvodu urinárnej regenerácie 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, nasýtitelnú 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*

Následkom jednorazovej perorálnej dávky ramiprilu je takmer nestanoviteľná hladina ramiprilu a jeho metabolitov v materskom mlieku. Účinok viacerých dávok však 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 odporúčané 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 pečenej esterázy a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2-16 rokov vážiacich  $\geq 10$  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**

Na akútnu toxicitu u hlodavcov a psov sa perorálne podanie ramiprilu preukázalo ako nepostačujúce.

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.

Toxikologické štúdie reprodukcie u potkana, králik 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.

U veľmi mladých potkanov, ktorí dostávali jednorazové dávky ramiprilu, bolo pozorované nezvratné poškodenie obličiek.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

hydrogenuhličitan sodný  
laktóza, monohydrát  
kroskarmelóza, sodná soľ  
škrob predželatínovaný  
stearylfumarán sodný

*Farbivá:*

žltý oxid železitý (E172) [2,5 mg a 5 mg tablety]  
červený oxid železitý (E172) [5 mg tablety]

### **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale.

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

Al/Al blister

Veľkosť balenia: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 a 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Ramipril Actavis 2,5 mg:	58/0403/05-S
Ramipril Actavis 5 mg:	58/0404/05-S
Ramipril Actavis 10 mg:	58/0405/05-S

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

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2005  
Dátum posledného predĺženia: 19. júla 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022