

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Acesial, 1,25 mg, tablety
Acesial 2,5 mg, tablety
Acesial 5 mg, tablety
Acesial 10 mg, tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. Acesial obsahuje monohydrát laktosy (Ph.Eur)

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis tablety:

1,25 mg: bílé nebo téměř bílé, podlouhlé, nepotahované, ploché tablety

2,5 mg: žluté, podlouhlé, nepotahované, ploché tablety, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách. Označené R 2 na jedné straně.

5 mg: růžové, podlouhlé, nepotahované, ploché tablety, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách. Označené R 3 na jedné straně.

10 mg: bílé nebo téměř bílé, podlouhlé, nepotahované, ploché tablety, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách. Označené R 4 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity u vysoce rizikových pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo s diabetem mellitus typu 2 a přidavnými rizikovými faktory (viz bod 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“)
- Léčba esenciální hypertenze
- Snížení kardiovaskulární úmrtnosti u pacientů s mírným až středně závažným srdečním selháním po akutním stádiu infarktu myokardu
- Léčba manifestní nediabetické glomerulární nefropatie

4.2 Dávkování a způsob podání

Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo s diabetem mellitus typu 2 a přidavnými rizikovými faktory

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

Doporučená počáteční dávka činí 2,5 mg jednou denně.

Podle toho, jak pacient lék snáší, by se dávka měla postupně zvyšovat. Doporučuje se po uplynutí jednoho týdne léčby dávku zdvojnásobit a potom, po dalších 3 týdnech, by se měla zvýšit na 10 mg denně.

Obvyklá udržovací dávka činí 10 mg jednou denně.

Léčba esenciální hypertenze:

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

Doporučená počáteční dávka činí 2,5 mg jednou denně.

Není-li reakce pacienta vyhovující, může se počáteční dávka po 2-3 týdnech zvýšit.

Doporučuje se dávku zdvojnásobit.

Obvyklá udržovací dávka činí 2,5-5 mg denně. Podle reakce pacienta se dávka může zvýšit až na maximální dávku 10 mg jednou denně anebo lze do léčebného režimu přidat diuretikum či jiné antihypertonikum bez zvýšení dávky na více jak 5 mg denně.

Snížení kardiovaskulární úmrtnosti u pacientů s mírným až středně závažným srdečním selháním po akutním stádiu infarktu myokardu:

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

Léčba by měla být zahájena mezi 3. a 10. dnem po akutním infarktu myokardu.

Počáteční dávka činí 1,25 - 2,5 mg dvakrát denně (ráno a večer). Pokud počáteční dávka 2,5 mg není dobře snášena, může se dávka snížit na 1,25 mg dvakrát denně v průběhu dvou dnů. Měl by se sledovat krevní tlak a funkce ledvin. Potom se podle reakce pacienta může dávka zdvojnásobovat, vždy po dvou dnech až na max. dávku 10 mg.

Podle toho, jak pacient lék snáší, může být dávka podávána jednou nebo dvakrát denně.

Léčba projevů nediabetické glomerulární nefropatie

Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin:

Doporučená počáteční dávka činí 1,25 mg jednou denně. Podle toho, jak pacient lék snáší, by se dávka měla postupně zvyšovat až na dvojnásobek, a to v průběhu 2-3 týdnů. Udržovací dávka činí 5 mg. Maximální denní dávka činí 10 mg.

Obecně

Je-li to možné, měl by se upravit deficit elektrolytů případně tekutin anebo by se například stávající diuretická léčba měla pravděpodobně omezit nebo přerušit na 2 až 3 dny před zahájením léčby ramipilem (ovšem u pacientů se srdečním selháváním je třeba zvážit riziko příliš velkého objemového zatížení). U těchto pacientů by měla být léčba zahájena na nejnižší možné dávce 1,25 mg ráno.

Po podání první dávky, ale i po zvýšení dávkování ramiprilu nebo diuretik musí lékař tyto pacienty sledovat po dobu minimálně 8 hodin, aby se předešlo nekontrolované ortostatické reakci.

Dávkování v případě zhoršení funkce ledvin nebo jater

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min/1,73 m² – tj. 0,33-0,83 ml/s/1,73 m²). Jako výchozí dávka se doporučuje 1,25 mg, přičemž maximální denní dávka nesmí být vyšší jak 5 mg (podává se jednou denně).

U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min/1,73 m² se jako výchozí dávka doporučuje 1,25 mg ramiprilu obden, přičemž maximální denní dávka nesmí přesáhnout 2,5 mg ramiprilu (podává se jednou denně).

U pacientů se zhoršenou funkcí jater odkazujeme na „4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“.

Starší osoby

Dávka by měla být u starších pacientů v souladu s jejich funkcí ledvin (viz „4.4 Zvláštní upozornění“).

Děti

Účinnost a bezpečnost používání u dětí stanovena nebyla. Proto se používání u dětí nedoporučuje.

Podávání

Pro různé dávkovací režimy je Acesial k dispozici v síle 1,25, 2,5, 5 a 10 mg. Tablety by se měly brát před, během nebo po jídle a zapíjet sklenicí vody.

4.3. Kontraindikace

- Přecitlivělost na ramipril, na jakékoliv pomocné látky v Acesial či na jakýkoliv jiný ACE inhibitor;
- Hemodynamicky relevantní renální arteriální stenóza (bilaterální nebo unilaterální v případě jediné ledviny);
- Známý předcházející výskyt angioneurotického edému v anamnése (dědičný, idiopatický nebo jako výsledek předcházející léčby ACE inhibitorem);

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4. a 4.6);

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

K symptomatické hypotenzii dochází u hypertenzních pacientů bez komplikací jen velmi zřídka. U pacientů s hypertenzí, kteří užívají ramipril, se hypotenze může vyskytnout zejména po snížení oběhového volumu, např. diuretiky, neslanou dietou, dialýzou, zvracením nebo průjmem anebo když má závažnou hypertenzi v závislosti na reninu (viz 4.5 „Interakce s jinými přípravky“ a 4.8 „Nežádoucí účinky“). U pacientů se srdečním selháváním, s průvodním onemocněním ledvin nebo bez něho, byla rovněž zjištěna symptomatická hypotenze. K tomu pravděpodobně dochází u pacientů se závažnějším srdečním selháváním, čehož důkazem je užívání vyšších dávek diuretik, hyponatremie nebo zhoršení funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by měl být důsledně sledován počátek léčby a úprava dávek. Obdobně to platí i u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s onemocněním cerebrovaskulárním, kde výrazný pokles krevního tlaku může vést až k infarktu myokardu nebo k cerebrovaskulární příhodě.

Pokud dojde k hypotenzii, měl by být pacient umístěn do polohy vleže a v případě potřeby by měl dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Přejídná reakce formou hypotenze není kontraindikací pro další dávky, které je obvykle možné podat bez problémů, jakmile se krevní tlak znovu zvýší po zvětšení objemu.

U některých pacientů se srdečním selháváním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může dojít k dodatečnému dalšímu snížení krevního tlaku. Tento účinek se předpokládá a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Stane-li se hypotenze symptomatickou, bude patrně nutné omezit dávku nebo přerušit léčbu ramiprilem.

Hypotenze v případě akutního infarktu myokardu

Léčbu ramiprilem není možné zahájit u pacientů s akutním infarktem myokardu, u nichž je riziko dalšího závažného hemodynamického zhoršení po zahájení léčby pomocí vazodilatátoru. Jedná se o pacienty se systolickým krevním tlakem 100 mm Hg nebo nižším anebo o pacienty v kardiogenním šoku.

Stenóza aortální a mitrální chlopně /hypertrofická kardiomyopatie

Obdobně jako u jiných ACE inhibitorů by měl být ramipril podáván opatrně pacientům se stenózou mitrální chlopně a překážkou výtoky z levé komory. jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie. Ramipril by se neměl podávat v hemodynamicky relevantních případech.

Zhoršení funkce ledvin

V případech zhoršení funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min/1,73 m², tj. 0,83 ml/sec/1,73 m²) by se mělo počáteční dávkování upravit podle clearance kreatininu pacienta (viz bod 4.2) a následně podle funkce ledvin pacienta a jeho reakce na léčbu. Rutinní

sledování plasmatických hladin draslíku a kreatininu je součástí běžné lékařské praxe u těchto pacientů.

U pacientů se srdečním selháváním může hypotenze po zahájení léčby ACE inhibitory vést k určitému dalšímu zhoršení funkce ledvin. V takové situaci již bylo popisováno akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilního charakteru.

U některých pacientů s bilaterální renální arteriální stenózou anebo se stenózou artérie vedoucí k jediné ledvině, kteří byli léčeni ACE inhibitory, bylo pozorováno zvýšení močoviny v krvi a kreatininu v séru, obvykle reverzibilní po přerušení léčby. Výskyt je častější u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, může dojít ke zvýšenému riziku závažné hypotense a selhání činnosti ledvin. U těchto pacientů by měla být léčba zahájena pod přísným lékařským dohledem nízkými dávkami a s důslednou titrací dávky. Protože léčba pomocí diuretik může být faktorem, který přispívá ke vzniku výše uvedených rizik, měla by být přerušena a během prvních týdnů léčby ramipilem by se měla sledovat funkce ledvin.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného dřívějšího renálního vaskulárního onemocnění mohlo dojít ke zvýšení močoviny v krvi a kreatininu v séru, obvykle v mírné a přechodné formě, zejména v případě, že byl ramipril podáván současně s diuretikem. To se častěji vyskytuje u pacientů s dřívější zhoršenou funkcí ledvin. Může být nezbytné snížení dávky případně přerušení podávání diuretika anebo ramiprilu.

V případě akutního infarktu myokardu by léčba ramipilem neměla být zahájena u pacientů se zjevnou dysfunkcí ledvin, která se projevuje koncentrací kreatininu v séru nad 177 $\mu\text{mol/l}$ případně proteinurie vyšší jak 500 mg/24 hodin. Pokud se dysfunkce ledvin rozvine během léčby ramipilem (koncentrace kreatininu v séru nad 265 $\mu\text{mol/l}$ nebo na dvojnásobek hodnoty oproti hodnotě před zahájením léčby), potom by měl lékař začít uvažovat o přerušení podávání ramiprilu.

Transplantace ledvin

Neexistují zkušenosti s podáváním ramiprilu pacientům, jimž byla nedávno předtím transplantována ledvina. Léčba ramipilem se proto nedoporučuje.

Pacienti s hemodialýzou

Jsou popisovány anafylaktoidní reakce u pacientů na dialýze s membránami o vysokém průtoku (např. AN 69), kteří jsou současně léčeni ACE inhibitorem. U těchto pacientů je třeba zvažovat jiný typ membrány pro dialýzu anebo jinou třídu antihypertonika.

Přecitlivělost/Angioedém

Angioedém na obličeji, končetinách, rtech, jazyku, hlasivkách nebo hrtanu se vyskytuje u pacientů, léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, pouze zřídka. K tomu může dojít kdykoliv během léčby. V takových případech by se mělo podávání ramiprilu okamžitě přerušit a měla by být zahájena odpovídající léčba a sledování, aby bylo možné zajistit úplné vymizení otoku před propuštěním pacientů. I v těch případech, kdy dojde k edému pouze jazyka, bez respiračních problémů, bude třeba pacienty dlouhodobě sledovat, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být postačující.

Velmi zřídka byly pozorovány fatální případy jako důsledek angioedému, spojeného s edémem hrtanu nebo edémem jazyka. Pacienti, postižení edémem jazyka, hlasivek nebo hrtanu to pociťují jako překážku dýchacích cest, zejména pacienti s dřívějším chirurgickým zákrokem v oblasti dýchacích cest. V takovém případě by měla být neprodleně zahájena urgentní léčba. Ta může zahrnovat podávání adrenalinu případně léčbu k udržení průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl být pod přísným lékařským dohledem, dokud nedojde k úplnému a trvalému vymizení symptomů.

ACE inhibitory způsobují častější výskyt angioedému u černochů ve srovnání s bělochy. Pacienti s předcházejícím výskytem angioedému, jež nebyl spojen s léčbou ACE inhibitorem, mohou mít zvýšené riziko výskytu při podávání ACE inhibitoru (viz 4.3 “Kontraindikace”).

Anafylaktoidní reakce během afereze lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)

Velmi zřídka se u pacientů, kterým jsou podávány ACE inhibitory během afereze lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) s dextransulfátem, vyskytnou anafylaktoidní reakce, ohrožující jejich život. Těmto reakcím je možné předcházet dočasným přerušением léčby ACE inhibitorem před každou aferezí.

Desenzibilizace

Pacienti, kterým jsou podávány ACE inhibitory, se vyskytly během desenzibilizační terapie (např. hymenoptera venom) anafylaktoidní reakce. U některých pacientů bylo možné těmto reakcím předejít, když se léčba ACE inhibitory dočasně přerušila, ovšem tato reakce se znovu objevila po nepozorném náhlém novém podání léku.

Selhání jater

U pacientů se zhoršenou funkcí jater se může zhoršit schopnost tvorby aktivního metabolitu ramiprilátu. Neexistuje dostatek zkušeností pro definitivní doporučení dávky. Zřídka jsou ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje až na hepatickou nekrózu a někdy končí i smrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti, kteří užívají ACE inhibitory a u nichž se vyvinula žloutenka nebo došlo k výraznému zvýšení hepatických enzymů, by měli přestat brát ACE inhibitor a měla by u nich být zahájena odpovídající následná léčba.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertonika, působící formou potlačování systému renin-angiotenzin. Proto není podávání ramiprilu těmto pacientům doporučováno.

Neutropenie/ Agranulocytóza

Neutropenie/ agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly popisovány u pacientů, kteří dostávají ACE inhibitory. U pacientů s normální funkcí ledvin a žádnými dalšími komplikujícími faktory se neutropenie vyskytuje pouze zřídka. Neutropenie a agranulocytóza má reverzibilní charakter po přerušení podávání ACE inhibitoru. Ramipril by měl být užíván s maximální opatrností u pacientů s kolagenním vaskulárním onemocněním, u pacientů, léčených imunosupresivou, u pacientů, kteří užívají allopurinol nebo prokainamid, zejména v případě, že u nich někdy dříve došlo ke zhoršení funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se objevily závažné infekce, které v několika málo případech nereagovaly na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud se ramipril těmto pacientům podává, doporučuje se pravidelně sledovat počet bílých krvinek a pacienti by měli oznámit jakékoliv známky infekce.

Rasa

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedémů u černochů než u bělochů .

Obdobně jako u jiných ACE inhibitorů může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů tmavé pleti ve srovnání s pacienty světlé pleti, a to pravděpodobně kvůli tomu, že u populace tmavé pleti s hypertenzí je vyšší výskyt stavů s nízkou hladinou reninu.

Kašel

V literatuře je v případě podávání ACE inhibitorů udáván kašel. Obvykle je kašel neproduktivní, přetrvávající a vymizí po přerušení léčby. Kašel, vyvolávaný ACE inhibitorem, by měl být považován za součást diferenciální diagnózy kašle.

Chirurgické zásahy/ anestézie

U pacientů, kteří podstupují větší chirurgické zásahy nebo během anestézie pomocí látek, které navozují hypotensi, může ramipril blokovat tvoření angiotenzinu II - sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. Pokud dojde k hypotenzii a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, může být provedena korekce zvětšením objemu.

Hyperkalémie

Zvýšení draslíku v séru bylo zjištěno u některých pacientů, léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu. Pacienti s rizikem vývoje hyperkalémie jsou ti, kdož trpí selháním funkce ledvin, diabetem mellitus nebo ti, kdož současně užívají diuretika šetřící obsah draslíku, draslíkové doplňky nebo náhrady solí, obsahující draslík anebo ti pacienti, kteří berou jiné léky, spojené se zvýšením draslíku v séru (např. heparin). Pokud je současné užívání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz 4.5 “ Interakce s jinými přípravky”).

Pacienti s diabetem

U diabetických pacientů, léčených léky, podávanými perorálně nebo inzulinem, by se měla během prvního měsíce po zahájení léčby ACE inhibitorem přísně sledovat glykemická křivka (viz 4.5 “Interakce s jinými přípravky”).

Lithium

Kombinace lithia a ramiprilu se obecně nedoporučuje (viz 4.5 “Interakce s jinými přípravky”).

Těhotenství:

Léčba ACE inhibitory by se neměla zahajovat během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství by měly být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Je-li diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě ukončena a případně by se měla zahájit alternativní terapie (viz body 4.3 a 4.6).

Děti:

Neexistuje dostatek zkušeností s podáváním ramiprilu dětem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika, šetřící hladinu draslíku nebo draslíkové doplňky

ACE inhibitory zmírňují ztrátu draslíku, vyvolanou diuretiky. Diuretika, šetřící hladinu draslíku (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), draslíkové potravní doplňky nebo náhrady solí, obsahující draslík mohou vést k výraznému zvýšení draslíku v séru. Pokud je indikováno současné užívání kvůli prokázané hypokalémii, měly by být užívány s opatrností a s častým sledováním draslíku v séru (viz 4.4 “ Zvláštní upozornění”).

Předcházející thiazidy a diuretika

Předcházející léčba vysokými dávkami diuretik může mít za následek snížení objemu a riziko hypotenze v počáteční fázi léčby ramiprilem (viz 4.4 “ Zvláštní upozornění”). Hypotenzní vlivy je možné snížit přerušáním podávání diuretik, zvýšením objemu, podáváním soli nebo zahájením léčby nízkou dávkou ramiprilu.

Ostatní hypertonika

Současné užívání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek ramiprilu. Současné užívání s nitroglycerínem a jinými nitráty nebo jinými vazodilatátory může ještě dále snižovat krevní tlak.

Lithium

Literatura udává reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a toxicitu při současném podávání lithia a ACE inhibitorů. Současné užívání diuretik na bázi thiazidu může zvyšovat riziko toxicity lithia a ještě dále zvyšovat již tak zvýšenou toxicitu lithia s ACE inhibitory.

Užívání ramiprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace nezbytná, měly by se důsledně sledovat hladiny lithia v séru (viz 4.4 “ Zvláštní upozornění”).

Tricycklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika

Současné užívání některých anestetických léků, tricycklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz 4.4 “ Zvláštní upozornění”).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

Dlouhodobé podávání NSAID může snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitoru.

NSAID a ACE inhibitory mají přídavný vliv na zvýšení draslíku v séru a mohou vést ke zhoršení funkce ledvin. Tyto vlivy jsou obvykle reverzibilní. Zřídka může dojít k akutnímu selhání ledvin, zejména u pacientů s hraniční funkcí ledvin, jako jsou starší lidé nebo dehydratované osoby.

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitoru.

Antidiabetika

Epidemiologické studie udávají, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) mohou vést k výraznějšímu snížení glukózy v krvi a k riziku hypoglykémie. Tento jev se častěji objevuje během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin.

Allopurinol, prokainamid, cytostatika, kortikosteroidy, imunosupresiva nebo další léky, které mohou měnit krevní obraz

Riziko leukopenie se zvyšuje, zejména v případě, že jsou ACE inhibitory podávány ve vyšších dávkách, než jsou dávky doporučené (viz 4.4 “ Zvláštní upozornění”).

Trimetoprim

Trimetoprim (s účinkem distálních tubulech jako amilorid), užívaný současně s ACE inhibitory, může urychlit hyperkalémii.

Heparin

Může dojít ke zvýšení koncentrace draslíku v séru.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství (viz bod 4.4).

Podávání ACE inhibitorů je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nejsou jednoznačné, nicméně není možné vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství by měly být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě ukončena a případně by se měla zahájit alternativní terapie.

O terapii ACE inhibitory v druhém a třetím trimestru je známo, že vyvolává fetotoxicitu u člověka (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). (viz bod 5.3). Pokud dojde k expozici

ACE inhibitorů od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měli být pozorně sledováni s ohledem na možnou hypotenzi (viz také bod 4.3 a 4.4).

Kojení:

Vzhledem k nedostatku informací týkajících se použití ramiprilu při kojení (viz část 5.2) není přípravek v tomto období doporučen a jsou preferovány alternativní léčebné postupy s lepšími bezpečnostními profily, zejména při péči o novorozence a předčasně narozené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ramipril má mírný až středně negativní vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. To platí zejména při zahájení léčby, při přechodu na jiné léky a při současném požívání alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně platí, že jsou nežádoucí reakce mírné a přechodné a nevyžadují přerušení léčby. Nežádoucí reakce jsou nevolnost, mošní lévy a bolesti hlavy. Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu:

Velmi vzácné (<1/10, 000 včetně ojedinělých zpráv)

Vzácné (> 1/10, 000 a <1/1000)

Méně časté (>1/1000 a <1/100)

Časté (> 1/100 a <1/10)

Infekční a parazitární onemocnění Velmi vzácné	Zvýšená teplota
Poruchy krve a lymfatického systému Vzácné Velmi vzácné	Pokles hemoglobinu, hematokritu a eosinofilie. Suprese kostní dřeně, anémie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, hemolytická anémie, lymfadenopatie, autoimunní onemocnění. Tyto změny v biochemii jsou častější u pacientů s poruchou ledvin a u pacientů s kolagenózou, jako je lupus erythematosus a sklerodermie a kde může souběžné použití přípravku způsobit krevní změny (viz bod 4.4).
Poruchy imunitního systému Velmi vzácné	Byl hlášen příznakový komplex zahrnující jeden nebo více následujících příznaků: teplota, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená sedimentace erytrocytů (FW), eosinofilie a leukocytóza, kožní vyrážka, fotosenzitivita anebo jiné dermatologické poruchy.
Poruchy metabolismu a výživy Méně časté Velmi vzácné	Anorexie Hypoglykémie
Psychiatrické poruchy Méně časté Vzácné	Poruchy spánku Zmatenost, nervozita
Poruchy nervového systému	

Časté	Závrať, bolesti hlavy
Méně časté	Poruchy nálady, parestézie, závrať, poruchy chuti
Poruchy oka Méně časté	Konjunktivitida
Vzácné	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné	Tinitus, poruchy rovnováhy a sluchu
Srdeční poruchy Méně časté	Infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, ev. sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), palpitate, tachykardie.
Cévní poruchy Časté	Ortostatické účinky (včetně hypotenze)
Méně časté	Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté	Kašel
Méně časté	Dyspnoe, rhinitida
Velmi vzácné	Bronchospasmus, sinusitida, alergická alveolitida/eosinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy Časté	Průjem, zvracení
Méně časté	Nevolnost, bolesti břicha, trávicí potíže.
Vzácné	Suchost v ústech.
Velmi vzácné	Pankreatitida, intestinální angioedém.
Poruchy jater a žlučových cest Velmi vzácné	Hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická žloutenka, biliární cirhóza.
Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté	Exantém, pruritus, kopřivka.
Vzácné	Ve vzácných případech byl hlášen angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivek anebo laryngu (viz bod 4.4). Alopecie, onycholýza, fotosenzitivita.
Velmi vzácné	Pocení, pemfigus, psoriáza, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigoid nebo lichenoidní exantém a enantém.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Vzácné	Svalové křeče, myalgie, artralgie.
Poruchy ledvin a močových cest Časté	Renální dysfunkce

Vzácné	Urémie, akutní renální selhání
Velmi vzácné	Oligurie/anurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté	Impotence
Vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté	Únava
Méně časté	Astenie
Vyšetření Méně časté	Zvýšení močoviny v krvi, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení jaterních enzymů, hyperkalémie.
Vzácné	Zvýšení sérového bilirubinu, hyponatrémie.

4.9. Předávkování

V případě předávkování se mohou objevit následující symptomy: závažná hypotenze, šok, bradykardie, porušená rovnováha elektrolytu a nedostatečná funkce ledvin. Léčba bude záviset na typu a závažnosti symptomů. Lze se pokusit odstranit doposud neabsorbovaný ramipril výplachem žaludku a podáním absorpčních činidel, jako je aktivní uhlí nebo sulfát sodný.

Funkce životně důležitých orgánů je třeba důsledně kontrolovat a v případě potřeby chránit. Při výskytu hypotenze je možné podávat katecholaminy; v případě potřeby je možné zvážit podávání angiotenzinu II i podávání tekutin a soli. Bradykardie by se měla ošetřit podáním atropinu. Nejsou doposud žádné zkušenosti s účinností forsírované diurézy, změny pH moči, hemofiltrace nebo dialýzy, aby bylo možné rychleji odstranit ramipril z organismu. Kdykoliv bude použita hemofiltrace nebo hemodialýza, měl by se vzít do úvahy bod 4.5 „Interakce s jinými přípravky“. Hemodialýza obvykle není vyžadována s výjimkou toho, kdy je nezbytná z jiných důvodů, např. selhání ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory
ATC kód: C 09 AA 05

Mechanismus působení v játrech

Po perorálním podání se ramipril rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu a následně je hydrolyzován v játrech, kde tvoří aktivní látku ramiprilát. Ramiprilát je dlouhodobě působící inhibitor enzymu přeměny angiotenzinu (ACE), tedy enzymu, který působí jako katalyzátor přechodu angiotenzinu I na angiotenzin II. Podávání ramiprilu vede ke snížení koncentrace angiotenzinu II v krevní plazmě, ke zvýšení aktivity plazma-renin a ke snížení sekrece aldosteronu.

Ramipril tak potlačuje systém renin-angiotenzin-aldosteron.

ACE je identický jako kinináza II, jeden z enzymů, odpovědných za odbourávání bradykininu. Rovněž se udává, že ACE inhibitory ovlivňují systémy kallikrein-kinin-prostaglandin.

Mechanismy, vyvolávající hemodynamické a antihypertenzní účinky ramiprilu, nejsou přesně známy. Předpokládá se, že inhibice systémů renin-angiotenzin-aldosteron je nejdůležitějším faktorem pro funkci snižování krevního tlaku.

Jak cirkulující ACE, tak i ACE v tkáni, tj. v cévní stěně, může sehrát roli v tomto procesu. Účinky, které byly pozorovány: dilatace periferních cév a snížení odporu cév.

Farmakodynamické účinky

- Při hypertenzi

U pacientů s hypertenzí ramipril snižuje krevní tlak jak v poloze vleže, tak i v poloze vzpřímené. Pokles krevního tlaku je měřitelný během 1 - 2 hodin po podání a dosahuje maxima během 3 - 6 hodin po podání. U doporučených dávek bude antihypertenzní účinek přetrvávat cca 24 hodin. Díky tomu je jedna dávka denně postačující.

- Při infarktu myokardu:

U pacientů, u nichž se objevují přechodné nebo přetrvávající symptomy srdeční nedostatečnosti po infarktu myokardu, jako je bilaterální bazální krepitace při vyšetření poslechem, třetí srdeční ozva s přetrvávající tachykardií nebo pulmonální kongesce na snímku hrudníku, snižuje ramipril úmrtnost.

Tento účinek je již zcela evidentní po 1 měsíci léčby a přetrvává min. 2 roky po ukončení léčby. Závažné srdeční selhání po infarktu myokardu vyšetřováno nebylo.

- Při diagnostikovaných kardiovaskulárních problémech:

Ramipril může snižovat nutnost revaskularizace u pacientů s diagnostikovanými kardiovaskulárními problémy.

V studii placebem kontrolované u pacientů nad 55 let se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (např. koronární onemocnění, mrtvice nebo periferní arteriální onemocnění) nebo s diabetem 2 typu nad 55 let s minimálně jedním přidavným rizikovým faktorem (mikroalbuminurie, vysoký krevní tlak, vysoký celkový cholesterol, nízký HDL cholesterol, kouření) byl ramipril podáván profylakticky kromě normální medikace pacientů (beta blokátory, léky, snižující cholesterol, kyselina acetylsalicylová). Průměrný krevní tlak v celé skupině byl normální (139/79 mm Hg).

Studie prokázala, že ramipril výrazně snižuje úmrtnost, výskyt infarktu myokardu a mrtvice v široké škále vysoce rizikových pacientů.

- Při nefropatii:

U pacientů s počáteční diabetickou nefropatií, vyznačující se mikroalbuminurií (30-300 mg/24 hodin), snižuje ramipril rychlost vylučování albuminu. U pacientů s projevy nediabetické nefropatie ramipril snižuje rychlost progredující renální insuficience, čímž oddaluje nutnost dialýzy nebo transplantace ledviny u těchto pacientů.

U pacientů s diabetem mellitus, závislých na inzulínu a se zjevnou diabetickou nefropatií ramipril snižuje závažnost proteinurie.

U diabetických pacientů, kteří mají kromě toho minimálně jeden rizikový faktor (mikroalbuminurie, vysoký krevní tlak, zvýšený cholesterol/nízké hodnoty HDL cholesterolu nebo kouření) ramipril omezuje rozsah diabetických komplikací (zjevná nefropatie nebo nutnost léčení laserem či dialýza).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání se ramipril rychle absorbuje; maximálních hodnot v krvi dosahuje ramipril během jedné hodiny.

Po absorpci je ramipril rychle transformován v játrech (esterázami) na aktivní ramiprilát.

Pouze ramiprilát je aktivní, ramipril nevykazuje žádnou aktivitu.

V klinických studiích byly mezi jednotlivými osobami nalezeny zásadní odchylky z hlediska farmakokinetických parametrů.

Maximální hladina ramiprilátu v plazmě je dosahována 2 - 4 hodiny po podání tablety. Podle radioaktivního značení ramiprilu a metabolitů, nalezených v moči, leží absorpce v rozmezí 50-60 %. Příjem potravy nemá žádný nebo jen omezený vliv na absorpci ramiprilu.

Distribuce

Množství, vázané na bílkoviny - 73% u ramiprilu a 56 % u ramiprilátu.

Bio-transformace

Ramipril je téměř úplně metabolizován a v převážné většině vylučován ledvinami. Vedle aktivního ramiprilátu byly nalezeny následující metabolity: diketopiperazin ester ramiprilu a derivát a konjugáty kyseliny diketopiperazinové. V omezené studii na zvířatech nebylo možné u těchto metabolitů prokázat žádnou farmakologickou aktivitu.

Vylučování

Po podání 5 mg tablety ramiprilu byla prokázána renální clearance na úrovni 10-55 ml/min/1,73 m² (0,16-0,92 ml/s/1,73 m²) a nerenální clearance činila cca 750 ml/min/1,73 m² (12,5 ml/s/1,73 m²). U ramiprilátu byly tyto hodnoty zjištěny v následující výši 70-120 ml/min/1,73 m² (1,17-2,00 ml/s/1,73 m²) a cca 140 ml/min/1,73 m² (2,33 ml/s/1,73 m²).

Vylučování ramiprilátu probíhá v různých fázích.

U velmi nízkých koncentrací v plazmě byla zjištěna prodloužená konečná fáze, což je způsobeno navázáním ramiprilátu na ACE.

Tato konečná fáze není závislá na dávce, což signalizuje nasycení vazby enzym - ramiprilát. I přes tuto konečnou fázi jsou dosahovány ustálené hladiny v plazmě po dobu cca 4 dní po podání obvyklé dávky jednou denně.

Hodnota účinného poločasu, vypočtená po opakovaných dávkách 5 - 10 mg ramiprilu (z nahromadění) činí 13-17 hodin; po nižších dávkách 1,25-2,5 mg se tento poločas jednoznačně prodlužuje. Frakce ramiprilátu, navázaná na ACE, je tak relativně důležitější v nižších koncentracích.

Speciální část obyvatelstva

U pacientů se sníženou funkcí jater se přeměna ramiprilu na ramiprilát zpomaluje v důsledku relativně krátké aktivity esterázy. To vede k tomu, že se hladiny ramiprilu v plazmě výrazně zvyšují. To ovšem není klinicky relevantní.

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se vylučování ramiprilu a ramiprilátu z plazmy a vylučování ledvinami opoždí. Proto se doporučuje (aby se zabránilo kumulování) snížit dávkování, a to podle míry zhoršení funkce ledvin (viz 4.2 "Dávkování a způsob podání").

Kojení:

Po jedné dávce 10 mg ramiprilu p.o. nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina. Farmakokinetika opakovaných dávek v mléce však není známa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Studie ramiprilu na zvířatech prokázaly účinek ramiprilu podle farmakologické třídy, protože velké dávky způsobují degeneraci ledvinových kanálků. Nebyl zjištěn teratogenní účinek. Bylo zjištěno, že ramipril nemá mutagenní účinek a studie karcinogenity odhalily negativní účinky.

ACE inhibitory jako třída se ukázaly být toxické pro plod (způsobují poškození nebo případně smrt plodu), jsou-li podávány během druhého nebo třetího trimestru.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Natrium-stearyl-fumarát
Žlutý oxid železitý (pouze tablety 2,5 a 5 mg) (E 172)
Červený oxid železitý (pouze tablety 5 mg) (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

1, 25 mg: 18 měsíců
2,5 mg, 5 mg a 10 mg: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry (Al/Al).

Velikosti balení: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tablet.

Ne všechna balení jsou uváděna na trh.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním <a k jeho likvidaci>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Adamed Sp. z o. o.
Pieńków 149, 05-152 Czosnów
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

1,25 mg: 58/131/05-C
2,5 mg: 58/132/05-C
5 mg: 58/133/05-C
10 mg: 58/134/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.5. 2005/1.7.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.7.2009