

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRITACE 1,25

TRITACE 2,5

TRITACE 5

TRITACE 10

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta TRITACE 1,25 obsahuje 1,25 mg ramiprilu.

Každá tableta TRITACE 2,5 obsahuje 2,5 mg ramiprilu.

Každá tableta TRITACE 5 obsahuje 5 mg ramiprilu.

Každá tableta TRITACE 10 obsahuje 10 mg ramiprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety 1,25 mg

Biela až takmer biela podlhovastá tableta s rozmermi 8x4 mm, s deliacou ryhou, hore je vyrazené 1,25 a logo spoločnosti, dolu je vyrazené HMN a 1,25. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Tablety 2,5 mg

Žltkastá až žltá podlhovastá tableta s rozmermi 8x4 mm, s deliacou ryhou, hore je vyrazené 2,5 a logo spoločnosti, dolu je vyrazené HMR a 2,5. Tabletú možno rozdeliť na rovnaké dávky.

Tablety 5 mg

Bledočervená podlhovastá tableta s rozmermi 8x4 mm, s deliacou ryhou, hore je vyrazené 5 a logo spoločnosti, dolu je vyrazené HMP a 5. Tabletú možno rozdeliť na rovnaké dávky.

Tablety 10 mg

Biela až takmer biela podlhovastá tableta s rozmermi 7x4,5 mm, s deliacou ryhou, hore je vyrazené HMO/HMO. Tabletú možno 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 ≥ 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

Odporúča sa, aby sa liek TRITACE užíval každý deň v rovnakom čase.

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

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

Dospelí pacienti

Pacienti liečení diuretikami

Po začatí liečby TRITACE 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 TRITACE (pozri časť 4.4).

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

Hypertenzia

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

TRITACE 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 TRITACE sa má začínať postupne s odporúčanou počiatočnou 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 počiatočná dávka 1,25 mg a počiatočná liečba musí prebiehať pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

Titracia 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 TRITACE je 10 mg denne. Obvykle sa dávka podáva jedenkrát denne.

Kardiovaskulárna prevencia

Počiatočná dávka

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg TRITACE jedenkrát denne.

Titracia 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 TRITACE jedenkrát denne.

Pozri taktiež vyššie - dávkovanie pre pacientov liečených diuretikami.

Liečba ochorenia obličiek

Pacienti s diabetom a mikroalbuminúriou:

Počiatočná dávka:

Odporúčaná úvodná dávka je 1,25 mg TRITACE jedenkrát denne.

Titracia 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 TRITACE jedenkrát denne.

Titracia 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 TRITACE jedenkrát denne a potom po ďalších dvoch až troch týždňoch na 10 mg TRITACE jedenkrát denne. Cieľová denná dávka je 10 mg.

Pacienti s nediabetickou nefropatiou definovanou makroproteinúriou ≥ 3 g/deň

Počiatočná dávka:

Odporúčaná dávka je 1,25 mg TRITACE jedenkrát denne.

Titracia 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 TRITACE 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 ≥ 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 poruchou funkcie pečene sa musí liečba TRITACE začať iba pod dôsledným lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg TRITACE.

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 nebola stanovená. Údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné pre TRITACE, 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.

4.3 Kontraindikácie

- Hypersenzitivita na liečivo, na ktorúkoľvek pomocnú látku uvedenú v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek iný inhibítor ACE (enzým konvertujúci angiotenzín).
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití inhibítora ACE alebo antagonistov receptoru angiotenzínu II (AIIRA).
- Súbežné používanie pri liečbe sakubitriplom/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 TRITACE s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné skupiny pacientov

- o *Gravidita*: počas gravidity sa nesmie začať liečba inhibítormi ACE ako napríklad ramiprilom alebo antagonistami receptoru angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE /AIIRAs 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 je gravidita diagnostikovaná, liečba inhibítormi ACE/AIIRAs sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).
- o *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 inhibície ACE, najmä ak sa inhibítor ACE alebo diuretikum ako sprievodná liečba podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárskej 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).

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítora ACE, blokátora 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. 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 ľudia*

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 dávka. 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 inhibítormi ACE, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ktoré môžu spôsobovať angioedém, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptín alebo inhibítory neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril). Kombinácia ramiprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba s TRITACE 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 inhibítormi ACE vrátane TRITACE (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 inhibície ACE zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby TRITACE.

Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane TRITACE sa pozorovala hyperkaliémia. K 11 pacientom s rizikom výskytu hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa považuje súbežné používanie 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

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

Podobne ako aj iné inhibítory ACE 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 inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristický je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE je potrebné považovať ako odlišnú diagnózu kašľa.

Obsah sodíka

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 používanie inhibítorov ACE so sakubitriplom /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 TRITACE.

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 s dextransulfátom 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.

Opatrenia pri používaní

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a vo fixnej dávke v kombinácii so

sulfametoxazolom (kotrimoxazol), takrolimu, cyklosporínu): 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, adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzívny účinok TRITACE: 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 inhibítorom ACE znížené a preto môže byť vyššia 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 TRITACE. Navyše súbežná liečba inhibítorom ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Inhibítory mTOR alebo vildagliptín: zvýšené riziko angioedému môže byť u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. Pri začatí liečby je potrebná mimoriadna opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

Sakubitril/valsartan

Súbežné použitie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, z dôvodu zvýšeného rizika angioedému.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie TRITACE počas prvého trimestra gravidity sa neodporúča (pozri časť 4.4) a počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenicity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE/antagonistami AII sa nepovažuje za esenciálne, 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 inhibítorom ACE/antagonistami AII sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbou inhibítorom ACE /antagonistom receptora angiotenzín II (AIIA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia inhibítorom ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali

inhibitory ACE, musia byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu, oligúriu a hyperkaliémiu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa TRITACE 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 neviest' 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 účinkom patrí angioedém, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, ťažké kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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).

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

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>		Eozinofília	Znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek		Zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, hemolytická anémia
<u>Poruchy imunitného systému</u>					Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené

					antinukleárne protilátky
<u>Poruchy endokrinného systému</u>					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	Zvýšená hladina draslíka v krvi	Anorexia, znížená chuť do jedla			Znížená hladina sodíka v krvi
<u>Psychické poruchy</u>		Zhoršená nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Stav zmätenosti		Poruchy pozornosti
<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolesť hlavy, závrat	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia,	Trasenie, poruchy rovnováhy		Mozgová ischemia vrátane mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia
<u>Poruchy oka</u>		Poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	Konjunktivitída		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>			Zhoršený sluch, tinnitus		
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>		Ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém			
<u>Poruchy ciev</u>	Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	Sčervenanie	Vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída		Raynaudov fenomén
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a</u>	Neproductívny dráždivý	Bronchospazmus vrátane			

<u>mediastína</u>	kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	zhoršenia astmy, nazálna kongescia			
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	Zápal gastrointestinál- neho traktu, poruchy chuti, abdominálna nepohoda, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	Pankreatitída (pri inhibítoroch ACE boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	Glositída		Aftózna stomatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>		Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	Cholestatická žltacka, hepatocelulár- ne poškodenie		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	Vyrážka najmä makulopapulár- 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, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, alopécia
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	Svalový spazmus, myalgia	Artralgia			
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>		Zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho			

		zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi			
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>		Prechodná erektilná impotencia, znížené libido			Gynekomastia
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	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. $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u dospelých.

Konjunktivitída "častá" (t.j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u detí, avšak "zriedkavá" (t.j. $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u dospelých.

Tras a žihľavka "menej častá" (t.j. $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u detí, avšak "zriedkavá" (t.j. $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u dospelých.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u detí 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 inhibítormi ACE 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: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, 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 redukciu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE 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 redukciu 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 bezpečnosť a účinnosť

Kardiovaskulárna prevencia/Nefroprotektia:

Uskutočnila sa preventívna placebo 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 spôľahlivosti)	p- hodnota
	%	%		
Všetci pacienti	n=4,645	N=4,652		
Primárne kombinované udalosti	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<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
Sekundárne koncové ukazovatele				
<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 angíne</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 ≥ 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 (≥ 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 inhibítormi ACE alebo blokátormi 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 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 placebo 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, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu, 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 štúdiu 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 urínarnej 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, 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 saturevatel'nou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu odporúča 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 pečeňových esteráz 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.

Laktácia:

Jednotlivá perorálna dávka ramiprilu vyvolala nezistitel'nú hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Avšak účinok viacnásobných dávok nie je známy.

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 značne 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. U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednotlivá dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek. Toxikologické štúdie reprodukcie u potkana, králika a opice neodhalili 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.

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

TRITACE 1,25

hypromelóza

predželatínovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

stearyl-fumarát sodný

TRITACE 2,5

hypromelóza

predželatínovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

stearyl-fumarát sodný

žltý oxid železitý (E172)

TRITACE 5

hypromelóza

predželatínovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

stearyl-fumarát sodný

červený oxid železitý (E172)

TRITACE 10

hypromelóza

predželatínovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

stearyl-fumarát sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

TRITACE 1,25: balenia po 14, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabliet v PVC/Alu blistroch

TRITACE 2,5: balenia po 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabliet v PVC/Alu blistroch

TRITACE 5: balenia po 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabliet v PVC/Alu blistroch

TRITACE 10: balenia po 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabliet v PVC/Alu blistroch

TRITACE 1,25: 500 tabliet v hnedej sklenenej fľaši typu III (Ph. Eur) s HDPE skrutkovacím uzáverom

TRITACE 2,5: 500 tabliet v hnedej sklenenej fľaši typu III (Ph. Eur) s HDPE skrutkovacím uzáverom

TRITACE 5: 500 tabliet v hnedej sklenenej fľaši typu III (Ph. Eur) s HDPE skrutkovacím uzáverom

TRITACE 10: 28, 56, 500 tabliet v hnedej sklenenej fľaši typu III (Ph. Eur) s HDPE skrutkovacím uzáverom

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

TRITACE 1,25: 58/0576/96-S

TRITACE 2,5: 58/0621/11-S

TRITACE 5: 58/0622/11-S

TRITACE 10: 58/0396/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

TRITACE 1,25: 16. júl 1996

TRITACE 2,5: 16. júl 1996

TRITACE 5: 16. júl 1996

TRITACE 10: 7. máj 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021