

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety 1,25 mg

Bílá až téměř bílá podlouhlá tableta s půlicí rýhou,, s označením na jedné straně "1,25" nad a logem společnosti pod rýhou a na druhé straně s označením "HMN" a "1,25". Půlicí rýha je určena k dělení tablety pro jednodušší polykání, není určena k dělení dávky.

Tablety 2,5 mg

Světle žlutá až žlutá podlouhlá tableta s půlicí rýhou, s označením na jedné straně "2,5" nad a logem společnosti pod rýhou a na druhé straně s označením „HMR“ a "2,5". Tableta může být rozdělena na dvě stejné poloviny.

Tablety 5 mg

Světle červená podlouhlá tableta s půlicí rýhou, s označením na jedné straně "5" nad a logem společnosti pod rýhou a na druhé straně s označením "HMP" a "5". Tableta může být rozdělena na dvě stejné poloviny.

Tableta 10 mg

Bílá až téměř bílá podlouhlá tableta s půlicí rýhou, na jedné straně s dvěma vyraženými potisky „HMO“. Tableta může být rozdělena na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba hypertenze
- Kardiovaskulární prevence: snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů:

- s manifestním aterotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza onemocnění koronárních tepen nebo mozkové příhody, nebo onemocnění periferních cév) nebo
 - s diabetem a s nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1).
- Léčba onemocnění ledvin:
 - incipientní glomerulární diabetická nefropatie definovaná přítomností mikroalbuminurie
 - manifestní glomerulární diabetická nefropatie definována makroproteinurií u pacientů s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1)
 - manifestní glomerulární nediabetická nefropatie definovaná makroproteinurií ≥ 3 g/den (viz bod 5.1).
 - Léčba symptomatického selhání srdce
 - Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu: snížení mortality v akutní fázi infarktu myokardu u pacientů s klinickými příznaky selhání srdce, se začátkem léčby > 48 hod po akutním infarktu myokardu

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat TRITACE každý den ve stejnou denní dobu.

TRITACE je možné užívat před jídlem, spolu s jídlem anebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

TRITACE je nutné polknout a zapít tekutinou. Nesmí se kousat ani drtit.

Dospělí

Pacienti léčení diuretiky

Po zahájení léčby přípravkem TRITACE může dojít k hypotenzi, která je pravděpodobnější u pacientů současně léčených diuretiky. U těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností, neboť tyto pacienti mohou mít depleci objemu a/nebo solí v organismu.

Pokud je to možné, měla by být diuretika vysazena 2-3 dny před zahájením léčby přípravkem TRITACE (viz bod 4.4).

U pacientů s hypertenzí, kterým nebyla diuretika vysazena, by měla být zahájena léčba přípravkem TRITACE v dávce 1,25 mg. Je třeba monitorovat funkce ledvin a hladinu draslíku v séru. Následné dávkování TRITACE má být přizpůsobeno podle cílového krevního tlaku.

Hypertenze

Dávku je zapotřebí individuálně upravit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a kontroly krevního tlaku.

TRITACE může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv.

Úvodní dávka

Léčba přípravkem TRITACE má začínat postupně s doporučenou úvodní dávkou 2,5 mg jednou denně.

U pacientů s výrazně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron může nastat nadměrný pokles krevního tlaku po úvodní dávce. U těchto pacientů se doporučuje úvodní dávka 1,25 mg a úvodní léčba musí probíhat po dohledem lékaře (viz bod 4.4).

Titrace a udržovací dávka

Dávku je možné zdvojnásobit v časovém intervalu 2 až 4 týdnů s cílem postupně dosáhnout požadovaného krevního tlaku. Maximální povolená dávka TRITACE je 10 mg za den. Obvykle se dávka podává jednou denně.

Kardiovaskulární prevence

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 2,5 mg TRITACE jednou denně.

Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po jednom anebo dvou týdnech léčby dávku zdvojnásobit a po dalších dvou až třech týdnech ji zvýšit na cílovou udržovací dávku 10 mg TRITACE jednou denně.

Viz též výše dávkování u pacientů léčených diuretiky.

Léčba onemocnění ledvin

Pacienti s diabetem a mikroalbuminurií

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1,25 mg TRITACE jednou denně.

Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po dvou týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 2,5 mg jednou denně a potom po dalších dvou týdnech na 5 mg jednou denně.

Pacienti s diabetem a ještě nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 2,5 mg TRITACE jednou denně.

Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po jednom až dvou týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 5 mg jednou denně a potom po dalších dvou až třech týdnech na 10 mg TRITACE jednou denně. Cílová denní dávka je 10 mg.

Pacienti s nediabetickou nefropatií definovanou makroproteinurií ≥ 3 g/den

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1,25 mg TRITACE jednou denně.

Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po dvou týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 2,5 mg jednou denně a potom po dalších dvou týdnech na 5 mg jednou denně.

Symptomatické selhání srdce

Úvodní dávka

U pacientů stabilizovaných na léčbě diuretiky se doporučuje úvodní dávka 1,25 mg jednou denně.

Titrace a udržovací dávka

Dávka TRITACE se má titrovat zdvojnásobením dávky každý jeden až dva týdny až do dosažení maximální denní dávky 10 mg. Výhodnější je podat denní dávku ve dvou dílčích dávkách.

Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu a se srdečním selháním

Úvodní dávka

U klinicky a hemodynamicky stabilních pacientů je po 48 hodinách po infarktu myokardu úvodní dávka 2,5 mg dvakrát denně po dobu tří dnů. Pokud pacient netoleruje úvodní dávku 2,5 mg, je třeba mu podat dávku 1,25 mg dvakrát denně po dobu dvou dnů a poté zvýšit dávku na 2,5 mg a 5 mg dvakrát denně. Jestliže není možné dávku zvýšit na 2,5 mg dvakrát denně, je třeba léčbu ukončit.

Viz též výše dávkování u pacientů léčených diuretiky.

Titrace a udržovací dávka

Denní dávka se postupně zvyšuje zdvojnásobením dávky v intervalech jednoho až tří dnů, a to až do dosažení cílové udržovací dávky 5 mg dvakrát denně.

Je-li to možné, má být udržovací dávka rozdělena do dvou dílčích dávek za den.

Pokud nelze dávku zvýšit na 2,5 mg dvakrát denně, je třeba léčbu ukončit. Dosud není dostatek zkušeností s léčbou pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA IV) bezprostředně po infarktu myokardu. Bude-li rozhodnuto tyto pacienty léčit, doporučuje se zahájit léčbu na dávce 1,25 mg jednou denně a při každém zvýšení dávky je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je denní dávka založena na clearance kreatininu (viz bod 5.2):

- Pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není nutné upravovat úvodní dávku (2,5 mg/den); maximální denní dávka je 10 mg;
- Pokud je clearance kreatininu v rozsahu 30-60 ml/min, není nutné upravovat úvodní dávku (2,5 mg/den); maximální denní dávka je 5 mg;
- Pokud je clearance kreatininu v rozsahu 10-30 ml/min, úvodní dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg;
- U hemodialyzovaných pacientů s hypertenzí: ramipril je mírně dialyzovatelný; úvodní dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg; lék je třeba podávat několik hodin po dialýze.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je možné léčbu přípravkem TRITACE zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg TRITACE.

Starší pacienti

Úvodní dávka musí být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, a to zejména u velmi starých a slabých pacientů. Je třeba uvážit snížení úvodní dávky ramiprilu na 1,25 mg.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost použití ramiprilu u dětí nebyla zatím stanovena. Údaje pro přípravek TRITACE, které jsou v současnosti k dispozici, jsou uvedeny v bodech 4.8., 5.1, 5.2 a 5.3, ale není možné udat specifické doporučení o dávkování.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jakýkoli jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor (viz bod 6.1)
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA))
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině

- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí anebo u pacientů hemodynamicky nestabilních.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství: v těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

○ *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

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

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud je ACE inhibitor anebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé, anebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

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

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

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

- *Přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu*

- *Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze*

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

○ *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

Operace

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

Sledování renálních funkcí

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

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8).

V případě angioedému musí být léčba přípravkem TRITACE ukončena.

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

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně TRITACE (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků).

Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem TRITACE.

Hyperkalémie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně TRITACE byla pozorována hyperkalémie.

K pacientům s rizikem výskytu hyperkalémie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (> 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem anebo pacienti užívající draselné soli, draslík šetřící diuretika a další léky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, anebo stavy, jako je například dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Pokud je současné užívání výše uvedených léků považováno za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Neutropénie / agranulocytóza

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

Rozdíly mezi etniky

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

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

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

Upozornění pro použití

Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimetoprimu, takrolimu, cyklosporinu): Může se vyskytnout hyperkalémie, proto se vyžaduje sledování hladiny draslíku v séru.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika)

Vasopresorická sympatomimetika a další léky (např. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek TRITACE: Doporučuje se sledovat krevní tlak.

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

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukózy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku TRITACE. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Nedoporučuje se užívat ACE inhibitory v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání ACE inhibitorů ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

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

Je známo, že expozice léčbě ACE inhibitorem v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Kojenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie nebo hyperkalémie (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Vzhledem k nedostatku informací o používání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2) se přípravek TRITACE nedoporučuje a je upřednostňována alternativní léčba s lépe prokázaným bezpečnostním profilem při kojení, a to hlavně v případě novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při přecházení z jiných léčivých přípravků na ramipril. Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřídit vozidlo a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakcí souvisejících s hypotenzí. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém, hyperkalémie, zhoršení funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropénie/agranulocytóza.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), neznámé (z dostupných údajů nelze zjistit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Neznámé
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischémie myokardu včetně anginy pectoris anebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém			
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Eozinofilie	Snížený počet bílých krvinek (včetně neutropénie anebo agranulocytózy), snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, snížený počet krevních destiček		Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestázie, ageuzie, dysgeuzie	Třes, poruchy rovnováhy		Mozková ischémie včetně mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálení, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně zamlženého vidění	Konjunktivitida		

<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Zhoršený sluch, tinitus		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Broncho-spasmus včetně zhoršení astmatu, neprůchodný nos			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nausea, zvracení	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	Glositida		Aftózní stomatitida
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Vyrážka, hlavně makulopapulární	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; pruritus, hyperhidróza	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatické dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém,

					alopecie
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Svalový spasmus, myalgie	Artralgie			
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšená hladina draslíku v krvi	Anorexie, snížená chuť k jídlu			Snížená hladina sodíku v krvi
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zčervenání	Vaskulární stenóza, hypoperfúze, vaskulitida		Raynaudův fenomén
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest na hrudi, únava	Pyrexie	Asténie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	Cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození		Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsů</i>		Přechodná erektilní impotence, snížené libido			Gynekomastie
<i>Psychické poruchy</i>		Zhoršená nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Stav zmatenosti		Poruchy pozornosti

Pediatrická populace:

Bezpečnost použití ramiprilu byla sledována ve dvou klinických studiích, u 325 dětí a adolescentů ve věku mezi 2-16 lety. Zatímco podstata a intenzita výskytu nežádoucích účinků byly podobné jako u dospělých, četnost následujících nežádoucích účinků byla u dětí vyšší:

Tachykardie, ucpaní nosu, rýma „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u dětí a „méně časté“ ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u dospělých.

Záněty spojivek „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u dětí, ale „vzácné“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u dospělých.

Třes a kopřivka „méně časté“ ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u dětí, ale „vzácné“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u dospělých.

Celkový bezpečnostní profil ramiprilu u pediatrických pacientů se významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

4.9 Předávkování

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin. Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní vlastnosti:

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vstoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin a obvykle trvá 24 hodin.

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

Selhání srdce:

Kromě konvenční léčby diuretiky a volitelnými srdečními glykosidy byla prokázána účinnost ramiprilu u pacientů s funkční třídou II-IV New York Heart Association. Lék měl prospěšné účinky na hemodynamiku srdce (snížený plicí tlak levé a pravé komory, snížená celková periferní vaskulární rezistence, zvýšený srdeční výdej a zlepšení srdečního indexu). Také byla snížena neuroendokrinní aktivace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kardiiovaskulární prevence/Nefroprotektce

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

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiiovaskulárních příčin a z důvodu mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinované události).

Studie HOPE: hlavní výsledky

	Ramipril	Placebo	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	p- hodnota
	%	%		
Všichni pacienti	n=4 645	N=4 652		
Primárně kombinované události	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarkt myokardu</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Úmrtí z kardiiovaskulární příčiny</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Mozková příhoda</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i><0,001</i>
Sekundární cíle				
<i>Úmrtí z jakékoli příčiny</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Potřeba revaskularizace</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87-1,10)</i>	<i>NS</i>
<i>Hospitalizace kvůli selhání srdce</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,70-1,10)</i>	<i>0,25</i>
<i>Komplikace související s diabetem</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72-0,98)</i>	<i>0,03</i>

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

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

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

Základní analýza pacientů s nejtěžší proteinurií (v této skupině pacientů byla studie předčasně ukončena kvůli benefitu ve skupině s ramiprilem) ukázala, že průměrná rychlost poklesu GFR za měsíc byla nižší při užívání ramiprilu v porovnání s placebem; -0,54 (0,66) proti -0,88 (1,03) ml/min/měsíc, $p = 0,038$. Rozdíl mezi skupinami byl 0,34 [0,03-0,65] za měsíc a kolem 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientů ve skupině s ramiprilem dosáhlo kombinovaný sekundární výstupní bod zdvojnásobení výchozí koncentrace kreatininu v séru a/nebo konečného stádia onemocnění ledvin ("end-stage of renal disease")

- ESRD) (potřeba dialýzy nebo transplantace ledvin), zatímco ve skupině s placebem to bylo 45,5 % pacientů ($p = 0,02$).

Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu

Do studie AIRE bylo zařazeno více než 2 000 pacientů s přechodnými/přetrvávajícími klinickými příznaky srdečního selhání po zjištěném infarktu myokardu. Léčba ramipilem byla zahájena 3 až 10 dní po akutním infarktu myokardu. Studie ukázala, že po uplynutí času sledování v průměru 15 měsíců byla mortalita u pacientů léčených ramipilem 16,9 % oproti 22,6 % u pacientů, kteří dostávali placebo. Znamená to, že absolutní snížení mortality bylo 5,7 % a snížení relativního rizika 27 % (95 % CI [11-40 %]).

Pediatrická populace:

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

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4-týdenní dávky zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie, kdy následně byl přípravek vysazen, u 218 pediatrických pacientech ve věku mezi 6-16 lety (75% s primární hypertenzí) kde oba krevní tlaky systolický i diastolický vykázaly nízký rebound, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg – 10 mg); vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] v závislosti na hmotnosti. Ramipril nevykázal lineární odpověď na dávku u studované pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolismus

Absorpce

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

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Na sérové proteiny se vyvazuje přibližně 73 % ramiprilu a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

Metabolismus

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

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

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

Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pacienti se selháním ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu doporučeně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

Kojení

Jedna dávka 10 mg ramiprilu perorálně zapříčiní nedetekovatelné množství v mateřském mléce. Efekt při vícenásobné dávce není znám.

Pediatrická populace

Na 30 hypertenzních pacientech ve věku 2-16 let, s hmotností >10 kg byl studován farmakokinetický profil ramiprilu. Při dávkách mezi 0,05 až 0,2 mg/kg byl ramipril rychle a ve velké míře metabolizován na ramiprilát. Maximální koncentrace ramiprilátu v plazmě bylo dosaženo za 2-3 hodiny. Clearance ramiprilátu vysoce koreluje s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) stejně jako s dávkou ($p < 0,001$). Clearance a distribuční objem se zvýšily se zvyšujícím se věkem dětí v každé dávkovací skupině. Při dávce 0,05 mg/kg u dětí bylo dosaženo porovnatelné úrovně expozice jako u dospělých při dávce 5 mg ramiprilu. Při dávce 0,2 mg/kg u dětí byla úroveň expozice vyšší než maximální doporučená dávka 10 mg na den u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na akutní toxicitu u hlodavců a psů se perorální podání ramiprilu ukázalo jako nedostatečné. Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu. V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psa a opice, od denních dávek 250 mg/kg/den. Potkani tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků. U velmi mladých potkanů bylo pozorováno při jedné dávce ramiprilu nevratné poškození ledvin.

Toxikologické studie reprodukce u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety 1,25 mg

hypromelosa
předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celuloza
natrium- stearyl-fumarát

Tablety 2,5 mg

hypromelosa
předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celuloza
natrium-stearyl-fumarát
žlutý oxid železitý (E172)

Tablety 5 mg

hypromelosa
předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celuloza
natrium-stearyl-fumarát
červený oxid železitý (E172)

Tablety 10 mg

hypromelosa 2910/5
předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celuloza
natrium-stearyl-fumarát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

1,25 mg; balení: 14, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 tablet v PVC/Al blistrech

2,5 mg; balení: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 500 tablet v PVC/Al blistrech

5 mg; balení: 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 500 tablet v PVC/Al blistrech

10 mg; balení: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 500 tablet v PVC/Al blistrech

1,25 mg; balení 500 tablet v hnědé skleněné lahvičce typu III (Ph. Eur.) s HDPE šroubovacím uzávěrem

2,5 mg; balení 500 tablet v hnědé skleněné lahvičce typu III (Ph. Eur.) s HDPE šroubovacím uzávěrem

5 mg; balení 500 tablet v hnědé skleněné lahvičce typu III (Ph. Eur.) s HDPE šroubovacím uzávěrem

10 mg; balení: 28, 56, 500 tablet v hnědé skleněné lahvičce typu III (Ph. Eur.) s HDPE šroubovacím uzávěrem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

TRITACE 1,25 mg: 58/124/98-C

TRITACE 2,5 mg: 58/125/98-C

TRITACE 5 mg: 58/126/98-C

TRITACE 10 mg: 58/092/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

TRITACE 1,25 mg; TRITACE 2,5 mg; TRITACE 5 mg: 22. července 1998 / 7. března 2007

TRITACE 10 mg: 5. března 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.8.2011