

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bontens 5 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Bontens 10 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bontens 5 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Jedna tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 1,5 mg indapamidu.

Bontens 10 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Jedna tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 1,5 mg indapamidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Bontens 5 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Jedna tobolka obsahuje 80,1 mg laktosy (ve formě 84,3 mg monohydrátu laktosy).

Bontens 10 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Jedna tobolka obsahuje 80,1 mg laktosy (ve formě 84,3 mg monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Bontens 5 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:  
Neoznačená samouzavírací tvrdá želatinová tobolka velikosti 0 se světle žlutým tělem a červeným víčkem naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je přibližně 21,7 mm.  
Jedna tableta obsahující ramipril je světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta bez značek na obou stranách; je možný výskyt bílých a žlutohnědých barevných skvrn na povrchu tablety.  
Druhá tableta obsahující indapamid je bílá nebo krémová, kulatá, bikonvexní tableta se stylizovanou značkou „I“ na jedné straně a bez značky na druhé straně.

Bontens 10 mg/1,5 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:  
Neoznačená samouzavírací tvrdá želatinová tobolka velikosti 0 se světle žlutým tělem a červenohnědým víčkem naplněná dvěma tabletami. Délka tobolky je přibližně 21,7 mm.  
Jedna tableta obsahující ramipril je světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta bez značek na obou stranách; je možný výskyt bílých a žlutohnědých barevných skvrn na povrchu tablety.  
Druhá tableta obsahující indapamid je bílá nebo krémová, kulatá, bikonvexní tableta se stylizovanou značkou „I“ na jedné straně a bez značky na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Bontens je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených ramipilem a indapamidem podávanými souběžně ve stejných dávkách jako ve fixní

dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tobolka dané síly, užívaná ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno. Denní dávka nemá přesáhnout jednu tobolku.

Bontens není určen k zahajovací léčbě.

Před přechodem na přípravek Bontens mají být pacienti dostatečně kompenzováni stabilními dávkami jednotlivých složek kombinace užívaných současně. Dávka přípravku Bontens má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu.

V případě potřeby změny dávky má být titrace provedena pouze s jednotlivými složkami.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Přechod na přípravek Bontens je u starších pacientů možný po stanovení dávky titrací jednotlivých složek a zvážení renální funkce (viz níže).

Titrace ramiprilu má být pozvolnější kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, zvláště u velmi starých a slabých pacientů. U starších pacientů musí být hladina kreatininu v plazmě upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Bontens pouze, pokud je funkce ledvin normální nebo jen mírně zhoršená (kvůli indapamidu obsaženému v přípravku, viz níže).

#### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin má být stanovena na základě na clearance kreatininu (viz bod 5.2). U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována kvůli indapamidu obsaženému v přípravku. Pokud je clearance kreatininu mezi 30-60 ml/min, je možné užívat pouze přípravek Bontens 5 mg/1,5 mg po odpovídající titraci jednotlivých složek (jelikož maximální denní dávka ramiprilu u této skupiny pacientů je 5 mg). Přípravek Bontens 10 mg/1,5 mg se u těchto pacientů nesmí používat. Není potřeba žádná úprava dávky, pokud je clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min.

#### *Porucha funkce jater*

Bontens je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kvůli indapamidu obsaženému v přípravku, a není vhodný k léčbě pacientů s lehkou/středně těžkou poruchou funkce jater, protože v tomto případě je maximální doporučená denní dávka ramiprilu 2,5 mg.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Bontens u dětí a dospívajících nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Bontens se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Musí se spolknout s dostatečným množstvím tekutiny.

K usnadnění polykání se doporučuje, aby pacienti při polykání tobolky mírně předklonili hlavu.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo jakýkoliv jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor nebo jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### Související s ramiprilem

- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém v důsledku předchozího užívání ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II [AIIRA]);

- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5);
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5);
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí nebo hemodynamicky nestabilním stavem;
- Současné užívání ramiprilu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (viz body 4.5 a 5.1).

#### Související s indapamidem

- Těžká porucha funkce ledvin;
- Jaterní encefalopatie nebo těžká porucha funkce jater;
- Hypokalemie.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

**Všechna upozornění a opatření pro použití související s jednotlivými složkami platí i pro přípravek Bontens.**

#### **Upozornění společná pro ramipril a indapamid**

##### Znamé interakce mezi ACE inhibitory a diuretiky na začátku léčby (viz body 4.5 a 5.1)

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního selhání ledvin, pokud je léčba ACE inhibitory zahájena při již existující depleci sodíku (zejména u pacientů se stenózou renální arterie) (viz body 4.5 a 5.1).

Před převedením pacienta na přípravek Bontens mají být pacienti dostatečně kompenzováni stabilními dávkami jednotlivých složek přípravku užívaných současně.

##### Porucha funkce ledvin

V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) a v případě významné bilaterální stenózy renální arterie nebo stenózy renální arterie v jediné funkční ledvině je léčba přípravkem Bontens kontraindikována (viz bod 4.3).

- *Ramipril v souvislosti s renální funkcí*  
Renální funkce má být zhodnocena před a během léčby a úpravy dávky, zejména na počátku léčby. Obzvláště pečlivé sledování je zapotřebí u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Je zde riziko poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po transplantaci ledviny.
- *Indapamid v souvislosti s renální funkcí*  
Thiazid a podobná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud je funkce ledvin normální nebo jen mírně snížena (hladina kreatininu v plazmě pod hladinou řádově 25 mg/l, tedy 220 μmol/l u dospělých). U starších pacientů musí být hladina kreatininu v plazmě upravena v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a pohlaví.  
Hypovolemie, sekundární ke ztrátě vody a sodíku vyvolané diuretiky na začátku léčby, způsobuje snížení glomerulární filtrace. To může vést ke zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá u jedinců s normální funkcí ledvin žádné následky, ale může zhoršit již existující renální insuficienci.

##### Draslík v plazmě

Doporučuje se pravidelné monitorování hladiny draslíku v séru.

- *Ramipril a draslík v plazmě – hyperkalemie*  
U některých pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem hyperkalemie se řadí pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, nebo onemocnění nebo stavy, jako např. dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Jestliže je považováno souběžné užívání výše uvedených látek za

- potřebné, doporučuje se pravidelně monitorovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).
- *Indapamid a draslík v plazmě*  
Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a thiazidům podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, především v souvislosti s těžkou hypokalemií. Případnému vzniku hypokalemie (<3,4 mmol/l) je třeba zabránit zejména u některých vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených a/nebo pacientů užívajících více léků, u pacientů s cirhózou s edémem a ascitem, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a u pacientů se srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu digitalisu a riziko vzniku arytmií.  
Ohroženy jsou i osoby s dlouhým QT intervalem, bez ohledu na jeho vrozený nebo iatrogenní původ. Hypokalemie, tak jako bradykardie, pak představují faktor predisponující ke vzniku závažných arytmií, zejména potenciálně fatálních *torsades de pointes*.  
U všech výše uvedených případů je potřeba provádět častější kontroly hladin draslíku v plazmě. První vyšetření kalemie je nutné provést v prvním týdnu po zahájení léčby.  
Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou hladinou hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigována sérová hladina hořčíku.

#### Sodík v plazmě

Doporučuje se pravidelné monitorování hladiny sodíku v séru. Monitorování má být častější u starších pacientů a dalších pacientů, u kterých existuje riziko hyponatremie.

- *Ramipril a sodík v plazmě – hyponatremie*  
U některých pacientů léčených ramipriem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko hyponatremie, je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.
- *Indapamid a sodík v plazmě*  
Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby, a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku v plazmě může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné monitorování. Toto monitorování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9). Jakákoli diuretická léčba může způsobit hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií může způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

Následující upozornění a opatření pro použití související s jednotlivými složkami platí i pro přípravek Bontens.

#### Upozornění související s ramipriem

##### *Těhotenství*

Léčba ACE inhibitory, jako je ramipril, nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory/AIIRA považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství má být léčba ACE inhibitory/AIIRA ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

##### *Pacienti se zvláštním 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 jsou ACE inhibitor nebo souběžně podávané diuretikum podávány poprvé, nebo při prvním zvýšení dávky. Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně monitorování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- pacienti se závažnou hypertenzí;
- pacienti s dekompenzovaným městnavým srdečním selháním;
- pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně);
- pacienti s unilaterální stenózou renální arterie, přičemž druhá ledvina je funkční;
- pacienti, kteří mají, nebo u nichž může vzniknout deplece tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika);
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem;
- pacienti podstupující velký operační výkon nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.

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

- *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*  
Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS kombinovaným užíváním ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).  
Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má probíhat pouze pod dohledem specialisty a za častého pečlivého monitorování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.
- *Přechodné nebo trvalé srdeční selhání po infarktu myokardu*
- *Pacienti s rizikem srdeční nebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze*  
Zahajovací fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.
- *Starší pacienti*  
Viz bod 4.2.

#### Chirurgický výkon

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

#### Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Toto riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením respiračních funkcí nebo bez něj) může být zvýšeno u pacientů užívajících souběžně medikace, které mohou angioedém vyvolat, jako jsou inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP), (jako je racekadotril). Kombinace ramiprilu se sakubitrilem/valsartanem je kvůli zvýšenému riziku angioedému kontraindikována (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému se přípravek Bontens musí vysadit. Je třeba neprodleně zahájit neodkladnou léčbu. Musí zůstat pod dohledem nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez nich).

#### Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další alergen

se zvyšuje v důsledku ACE inhibice. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Bontens.

#### Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza, stejně jako trombocytopenie a anemie, a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se monitorovat počet leukocytů, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější monitorování je doporučeno v počáteční fázi léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně onemocnění pojivové tkáně (např. lupus erythematodes nebo sklerodermii) a u všech pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

#### Etnické rozdíly

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

#### Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel, který vymizí po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

### **Upozornění související s indapamidem**

#### Zvláštní upozornění

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika, zejména v případě elektrolytové dysbalance, vyvolat jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního kómatu. Pokud k tomu dojde, je třeba diuretikum okamžitě vysadit.

##### *Fotosenzitivita*

Případy fotosenzitivních reakcí byly hlášeny u thiazidových a thiazidům podobných diuretik (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je obnovení podávání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa kůže před sluncem nebo umělým UVA zářením.

##### *Vodní a elektrolytová rovnováha*

(Viz také upozornění týkající se hladin sodíku a draslíku v plazmě, výše v odstavci „Upozornění společná pro ramipril a indapamid“).

- Hořčík v plazmě  
Bylo prokázáno, že thiazidová a thiazidům podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může způsobit hypomagnesemii (viz body 4.5 a 4.8).
- Vápník v plazmě  
Thiazidová a thiazidům podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí, a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nedagnostikovanou hyperparatyreózou.  
V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

##### *Glykemie*

Monitorování glykemie je důležité u pacientů s diabetem mellitem, zejména při hypokalemii.

##### *Kyselina močová*

Pacienti s hyperurikemií mohou vykazovat zvýšenou tendenci ke vzniku záchvatů dny.

### *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem*

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlé zhoršení zrakové ostrosti nebo bolest očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit okamžitou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

### Pomocné látky

Přípravek Bontens obsahuje laktosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Znamé interakce mezi ACE inhibitory a diuretiky na začátku léčby

Před přechodem na přípravek Bontens mají být pacienti dostatečně kompenzováni stabilními dávkami jednotlivých složek přípravku užívaných současně.

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního selhání ledvin, pokud je léčba ACE inhibitory zahájena při již existující depleci sodíku (zejména u pacientů se stenózou renální arterie).

*U hypertenze*, kdy předchází diuretická léčba mohla způsobit depleci sodíku, je nutné:

- ukončit podávání diuretika 3 dny před zahájením léčby ACE inhibitorem, a obnovit léčbu kalium nešetřícím diuretikem, pokud je to nutné;
- nebo podat nízkou úvodní dávku ACE inhibitoru a postupně dávku zvyšovat.

*U městnavého srdečního selhání* se má léčba zahájit velmi nízkou dávkou ACE inhibitoru, nejlépe po snížení dávky souběžně podávaného kalium nešetřícího diuretika.

*Ve všech případech* sledujte funkci ledvin (hladinu kreatininu v plazmě) během prvních týdnů léčby ACE inhibitorem.

### Kontraindikované kombinace (související s ramipilem)

#### *Aliskiren*

Současné užívání ramiprilu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (viz bod 4.3).

#### *Sakubitril/valsartan*

Současné užívání ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramipilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po užití poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno dříve než 36 hodin po užití poslední dávky přípravku Bontens.

### *Vysoce propustné membrány*

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako je dialýza nebo hemofiltrace s určitými vysoce propustnými membránami (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou hustotou s dextran sulfátem, kvůli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je taková léčba vyžadována, je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné třídy antihypertenziv.

## **Interakce společné pro ramipril a indapamid**

### *Lithium*

ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia zvýšena. V důsledku užívání indapamidu se může vyvinout zvýšená plazmatická hladina lithia se známkami předávkování, jako např. při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Proto se kombinace s lithiem nedoporučuje. Je-li však podávání diuretik nezbytné, je nutno pečlivě sledovat hladiny lithia v plazmě a provádět příslušné úpravy dávky.

### *NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2 a kyseliny acetylsalicylové (ASA)*

Současné podávání přípravku Bontens s NSAID může zhoršit renální funkce a snížit antihypertenzní účinek.

- Související s ramipilem: je třeba očekávat snížení antihypertenzního účinku ramiprilu. Dále může současné podání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.
- Související s indapamidem: antihypertenzní účinek indapamidu může být snížen. Dehydrovaní pacienti jsou ohroženi akutním selháním ledvin (snížená glomerulární filtrace). Pacienti mají být hydratováni a na začátku léčby je třeba monitorovat renální funkci

*Antihypertenziva a další látky, které mohou snižovat krevní tlak (např. další diuretika, nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní konzumace alkoholu, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin, neuroleptika)* se mají užívat s opatrností v kombinaci s přípravkem Bontens. Je nutno předpokládat potenciaci rizika hypotenze.

### *Baklofen*

Zvýšení antihypertenzního účinku.

Pacienti mají být hydratováni a na začátku léčby je třeba monitorovat renální funkci.

### **Další interakce související s ramipilem**

#### Opatření pro použití

*Draselné soli, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů receptoru pro angiotenzin II, trimethoprimu a ve fixní kombinaci se sulfamethoxazolem, takrolimu, cyklosporinu):* může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje pečlivé monitorování hladiny draslíku v séru.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovaným užíváním ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání), (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

*Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu:* doporučuje se monitorovat krevní tlak.

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

*Antidiabetika včetně inzulínu:* mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se monitorovat hladinu glukosy v krvi.

*Inhibitory mTOR nebo vildagliptin:* u pacientů užívajících souběžně medikace, jako jsou inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin, je možné zvýšení rizika angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

*Inhibitory neprilysinu (NEP):* při současném podávání ACE inhibitorů a inhibitoru NEP, jako je racekadotril, bylo hlášeno zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

### **Další interakce související s indapamidem**

### Kombinace vyžadující zvláštní opatření k použití:

*Léky vyvolávající torsade de pointes, jako jsou například, ale ne výhradně:*

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid);
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium);
- některá antipsychotika:
  - fenothiaziny (např. chlorpromazin, kyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin)
  - benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid);
  - butyrofenony (např. droperidol, haloperidol);
  - jiná antipsychotika (např. pimozid)
- jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v., methadon, astemizol, terfenadin).

V těchto případech existuje zvýšené riziko ventrikulárních arytmií, zejména *torsades de pointes* (hypokalemie je rizikovým faktorem).

Před zahájením této kombinace je třeba monitorovat případnou hypokalemii a v případě potřeby ji upravit. Doporučuje se klinické monitorování pacientů, plazmatických elektrolytů a monitorování EKG.

V případě hypokalemie mají být podávány látky, které nezpůsobují *torsades de pointes*.

*Další látky způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa*

Zvýšené riziko hypokalemie (aditivní účinek).

Je třeba monitorovat hladinu draslíku v plazmě a v případě potřeby ji upravit. Zvláštní opatrnosti je třeba při současné léčbě digitalisem. Doporučuje se používat nestimulační laxativa.

### *Léčba digitalisem*

Hypokalemie a/nebo hypomagnesemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu. Je třeba monitorovat plazmatické hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

### Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

#### *Alopurinol*

Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

### Kombinace, které je nutno vzít v úvahu:

#### *Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)*

I když jsou u některých pacientů některé kombinace prospěšné, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů se selháním ledvin nebo pacientů s diabetem mellitem).

Hladina draslíku v plazmě a EKG mají být monitorovány a v případě potřeby má být léčba přehodnocena.

#### *Metformin*

Existuje zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možným funkčním renálním selháním v souvislosti s podáváním diuretik, zejména kličkových. Nedoporučuje se podávat metformin, pokud hladiny kreatininu v plazmě překročí 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u žen.

#### *Jodované kontrastní látky*

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.

#### *Vápenaté soli*

Snížené vylučování vápníku močí zvyšuje riziko hyperkalcemie.

#### *Cyklosporin, takrolimus*

Hladina kreatininu v plazmě může být zvýšena beze změny hladin cirkulujícího cyklosporinu, a to i bez deplece vody/sodíku.

*Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání)*

Antihypertenzní účinek je snížen (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Vzhledem k dostupným údajům ohledně jednotlivých složek, přípravek Bontens se nedoporučuje užívat v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

##### *Související s ramipilem*

Ramipril se nedoporučuje užívat v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzní léčbu se stanoveným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit léčbu ACE inhibitory a v případě potřeby ji nahradit jinou léčbou.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům/antagonistům receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) během druhého a třetího trimestru těhotenství u člověka způsobuje fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie), (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky v těhotenství užívaly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledováni pro možnou hypotenzi, oligurii a hyperkalemii (viz body 4.3 a 4.4).

##### *Související s indapamidem*

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobá expozice thiazidům během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy u matky a uteroplacentární krevní perfuzi, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se užívání indapamidu během těhotenství.

##### Kojení

Přípravek Bontens se nedoporučuje užívat v období kojení.

##### *Související s ramipilem*

Podávání ramiprilu v období kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostačující údaje (viz bod 5.2). Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil v období kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

##### *Související s indapamidem*

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může se objevit hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidů a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla v období kojení spojována se snížením nebo dokonce s potlačením laktace. Podávání indapamidu se v období kojení nedoporučuje.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka související s ramipilem a kombinovaným přípravkem. Viz bod 5.3.

#### *Související s indapamidem*

Studie reprodukční toxicity nevykazovaly žádný vliv na fertilitu samic a samců potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na fertilitu u člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky snížení krevního tlaku, jako závratě) mohou narušovat pacientovy schopnosti soustředit se a reagovat, obzvláště na začátku léčby nebo po přidání dalšího antihypertenziva, a proto představují rizikové situace tam, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení dopravních prostředků nebo při obsluze strojů).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu:

Bezpečnostní profil ramiprilu zahrnuje přetrvávající suchý dráždivý kašel a účinky související s hypotenzí. Závažné nežádoucí účinky zahrnují angioedém, hyperkalemii, poruchu funkce ledvin nebo jater, pankreatitidu, závažné kožní reakce a neutropenii/agranulocytózu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s indapamidem jsou hypokalemie, hypersenzitivní reakce, převážně kožní, u pacientů s predispozicemi k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulárním vyrážkám.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky klasifikované podle frekvence a třídy orgánových systémů. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány dle následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Méně časté	eozinofilie	-
	Vzácné	snížení počtu leukocytů (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížení počtu erytrocytů, snížená hladina hemoglobinu, snížení počtu trombocytů	-
	Velmi vzácné	-	agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie
	Není známo	selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie	-
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Není známo	anafylactické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšení hladin antinukleárních protilátek	-
<b>Endokrinní poruchy</b>	Není známo	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-

<b>Třída orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Časté	zvýšení hladiny draslíku v krvi	hypokalemie (viz bod 4.4)
	Méně časté	anorexie, snížení chuti k jídlu	hyponatremie (viz bod 4.4)
	Vzácné	-	hypochloremie, hypomagnesemie
	Velmi vzácné	-	hyperkalcemie
	Není známo	snížení hladiny sodíku v krvi	-
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Méně časté	depresivní nálada, poruchy spánku včetně somnolence, úzkost, nervozita, neklid	-
	Vzácné	stav zmatenosti	-
	Není známo	poruchy pozornosti	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	závrať, bolest hlavy	-
	Méně časté	vertigo, parestezie, ageuzie, dysgeuzie	-
	Vzácné	tremor, poruchy rovnováhy	vertigo, únava, bolest hlavy, parestezie
	Není známo	mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a přechodné cévní mozkové příhody (TIA), porucha psychomotorických funkcí, pocit pálení, parosmie	synkopa
<b>Poruchy oka</b>	Méně časté	zhoršené vidění včetně rozmazaného vidění	-
	Vzácné	konjunktivitida	-
	Není známo	-	myopie, rozmazané vidění, poruchy vidění, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Vzácné	porucha sluchu, tinitus	-
<b>Srdeční poruchy</b>	Méně časté	ischemická choroba srdeční včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu; tachykardie, arytmie, palpitate,	-

<b>Třída orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Indapamid</b>
		periferní edém	
	Velmi vzácné	-	arytmie
	Není známo	-	<i>torsade de pointes</i> (potenciálně fatální), (viz body 4.4 and 4.5)
<b>Cévní poruchy</b>	Časté	hypotenze, ortostatická hypotenze, synkopa	-
	Méně časté	návaly horka	-
	Vzácné	vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	-
	Velmi vzácné	-	hypotenze
	Není známo	Raynaudův fenomén	-
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté	neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	-
	Méně časté	bronchospasmus včetně zhoršení bronchiálního astmatu, nazální kongesce	-
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Časté	gastrointestinální zánět, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, nauzea, zvracení, průjem	-
	Méně časté	pankreatitida (velmi výjimečně byly u ACE inhibitorů hlášeny případy s fatálním výsledkem), zvýšení hladin pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	zvracení
	Vzácné	glositida	nauzea, zácpa, sucho v ústech
	Velmi vzácné	-	pankreatitida
	Není známo	aftózní stomatitida	-
<b>Poruchy jater a</b>	Méně časté	zvýšení hladiny jaterních	-

<b>Třída orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>žlučových cest</b>		enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	
	Vzácné	cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození	-
	Velmi vzácné	-	abnormální funkce jater
	Není známo	akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (s velmi výjimečným fatálním výsledkem)	možnost nástupu jaterní encefalopatie v případě hepatální insuficience (viz body 4.3 a 4.4); hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Časté	vyrážka, zejména makulopapulární	hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážka
	Méně časté	angioedém; velmi výjimečně vedoucí k obstrukci dýchacích cest s možným fatálním výsledkem, pruritus, hyperhidróza	purpura
	Vzácné	exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	-
	Velmi vzácné	fotosenzitivní reakce	angioedém, kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom
	Není známo	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršení psoriázy, psoriaziformní dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	možné akutní zhoršení stávajícího systémového onemocnění lupus erythematosus, fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Časté	svalové křeče, myalgie	-
	Méně časté	artralgie	-
	Není známo	-	svalové křeče, svalová slabost, myalgie, rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Méně časté	porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšený výdej moči,	-

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Frekvence	Ramipril	Indapamid
		zhoršení stávající proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	
	Velmi vzácné	-	selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	přechodná erektilní impotence, snížené libido	erektilní dysfunkce
	Vzácné	-	-
	Není známo	gynekomastie	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	bolest na hrudi, únava	-
	Méně časté	pyrexie	-
	Vzácné	astenie	-
Vyšetření	Není známo	-	prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 and 4.5), zvýšená hladina glukosy v krvi (viz bod 4.4), zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (viz bod 4.4), zvýšené hladiny jaterních enzymů

*Související s kombinací ramiprilu a indapamidu:*

#### *Analýza nežádoucích účinků kombinace ramiprilu a indapamidu*

Prospektivní, otevřená, multicentrická studie fáze 4 byla provedena u pacientů s esenciální hypertenzí s cílem zkoumat účinnost a bezpečnost současného podávání indapamidu SR (s prodlouženým uvolňováním) a ramiprilu při snižování krevního tlaku u pacientů s lehkou nebo středně těžkou hypertenzí, jejichž krevní tlak (TK) nebyl dostatečně upraven samotným ramiprilem v dávce 5 mg nebo 10 mg nebo indapamidem SR v dávce 1,5 mg. Léčba touto kombinací trvala 10 týdnů, 194 pacientů tvořilo bezpečnostní populaci a dostalo alespoň jednu dávku kombinované léčby. Během studie bylo celkem hlášeno 102 nežádoucích účinků bez ohledu na jejich vztah k léčbě ve studii u jedinců zapojených do bezpečnostní populace během studie.

V první skupině (5 mg ramiprilu) byly hlášeny 4 nežádoucí účinky u 1 pacienta (1,1 % z 89). Ve druhé skupině (10 mg ramiprilu) bylo hlášeno 5 nežádoucích účinků u 3 pacientů (3,5 % z 83) a ve třetí skupině (indapamid SR) u 1 pacienta (4,5 % z 22). Celková incidence ve všech léčebných skupinách (celkem 194 pacientů) byla 10 nežádoucích účinků u 5 pacientů (2,6 % ze 194).

Tyto specifické nežádoucí účinky (NÚ) zahrnovaly:

- Srdeční poruchy: tachykardie – hlášený 1 NÚ (0,5 % pacientů).
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie a hrudní diskomfort – po 1 hlášeném NÚ (0,5 % pacientů), celkem 2 NÚ (1,0 % pacientů).
- Poruchy imunitního systému: hypersenzitivita – hlášený 1 NÚ (0,5 % pacientů).
- Poruchy nervového systému: závrať – hlášený 1 NÚ (0,5 % pacientů).
- Psychiatrické poruchy: somnolence – hlášený 1 NÚ (0,5 % pacientů).
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: kašel a orofaryngeální bolest – po 1 hlášeném NÚ (0,5 % pacientů), celkem 2 NÚ (1,0 % pacientů).
- Poruchy kůže a podkožní tkáň: svědění a vyrážka – po 1 hlášeném NÚ (0,5 % pacientů), celkem 2 NÚ (1,0 % pacientů).

Procenta se vypočítávají na základě následujících údajů: subjekty s NÚ / skupina N (celkem 194, [N=194=89+83+22] pacientů).

Hlášené nežádoucí účinky přípravku Bontens byly v souladu s profilem nežádoucích účinků ramiprilu a indapamidu podávaných v monoterapii.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou dostupné žádné údaje o předávkování přípravkem Bontens u lidí.

#### Příznaky

##### *Související s ramipilem*

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit nadměrná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytové rovnováhy a selhání ledvin.

##### *Související s indapamidem*

Indapamid nebyl toxický až do dávky 40 mg, tj. 27násobku terapeutické dávky. Příznaky akutní otravy se projevují především poruchami vodní a elektrolytové rovnováhy (hyponatremie, hypokalemie). Klinické příznaky mohou zahrnovat nauzeu zvracení, hypotenzi, křeče, závratě, ospalost, zmatenost, polyurii nebo oligurii, případně až anurii (v důsledku hypovolemie).

#### Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je symptomatická a podpůrná. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření k obnově hemodynamické stability a navození vodní/elektrolytové rovnováhy ve specializovaném centru, včetně podání alfa1 adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; ACE inhibitory a diuretika

ATC kód: C09BA05

#### Mechanismus účinku

##### *Související s ramipilem/indapamidem*

Ramipril a indapamid působí prostřednictvím aditivní synergie antihypertenzního účinku obou složek.

##### *Související s ramipilem*

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a ve 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 vedou k vazodilataci.

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

#### *Související s indapamidem*

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, která působí inhibicí reabsorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje výdej moči a má antihypertenzní účinek.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Související s ramiprilem*

##### Antihypertenzní vlastnosti

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v plazmatickém průtoku ledvinami a v rychlosti glomerulární filtrace. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzačního zvýšení srdeční frekvence.

U většiny pacientů dochází k nástupu antihypertenzního účinku jednorázové dávky za 1 až 2 hodiny po perorálním podání. Maximálního účinku jednorázové dávky je obvykle dosaženo 3 až 6 hodin po perorálním podání. Antihypertenzní účinek jednorázové dávky obvykle přetrvává 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuální léčbě ramiprilem je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobé léčbě trvající 2 roky. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

##### *Související s indapamidem*

Studie fáze 2 a 3 hodnotící indapamid v monoterapii prokázaly antihypertenzní účinek přetrvávající 24 hodin. Tento účinek se projevuje v dávkách, ve kterých jsou diuretické vlastnosti minimální.

Antihypertenzní účinek indapamidu souvisí se zlepšením arteriální compliance a snížení arteriální a celkové periferní rezistence. Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

Thiazidová a příbuzná diuretika dosáhnou po určité dávce stagnujícího terapeutického účinku, zatímco nežádoucí účinky se dále zvyšují. Dávka se nemá zvyšovat, pokud je léčba neúčinná.

Navíc bylo prokázáno, že indapamid u hypertoniků krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě neovlivňuje metabolismus lipidů: triacylglyceroly, LDL cholesterol a HDL cholesterol; a neovlivňuje metabolismus sacharidů, a to ani u diabetiků s hypertenzí.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Související s ramiprilem a indapamidem*

Prospektivní, otevřená, multicentrická studie fáze 4 byla provedena u pacientů s esenciální hypertenzí. Cílem studie bylo zkoumat účinnost a bezpečnost souběžného podávání indapamidu SR

(s prodlouženým uvolňováním) a ramiprilu při snižování krevního tlaku u pacientů s lehkou nebo středně těžkou hypertenzí, jejichž krevní tlak (TK) nebyl upraven samotným ramiprilem v dávce 5 mg nebo 10 mg nebo indapamidem SR v dávce 1,5 mg. Primárním cílovým parametrem bylo průměrné snížení systolického krevního tlaku (STK) po 10 týdnech léčby ve srovnání s posledně naměřeným STK před souběžným podáváním ramiprilu a indapamidu SR. Sekundárními cílovými parametry bylo snížení diastolického krevního tlaku (DTK) po 10 a 6 týdnech, snížení STK po 6 týdnech, procento pacientů dosahujících kontroly krevního tlaku, počet nežádoucích účinků (NÚ) a zkoumání bezpečnosti. Celkem 194 pacientů dostalo alespoň jednu dávku kombinované léčby, z nichž 190 bylo zahrnuto do populace mITT (*modified intention to treat*). Po 10týdenní kombinované léčbě byl naměřen významný pokles systolického krevního tlaku u pacientů dříve léčených 5 mg ramiprilu (skupina 2) nebo 10 mg ramiprilu (skupina 3) a s přidáním 1,5 mg indapamidu SR na začátku studie.

STK se ve skupině 2 snížil o -17,7 mmHg ( $\pm 8,52$ ,  $p < 0,0001$ ,  $n = 89$ ) a ve skupině 3 o -14,0 mmHg ( $\pm 6,30$ ,  $p < 0,0001$ ,  $n = 81$ ) ve srovnání s výchozím stavem. STK se významně snížil o -16,3 mmHg ( $\pm 7,93$ ,  $p < 0,0001$ ,  $n = 190$ ) v celé populaci ve studii bez ohledu na léčebnou skupinu. Diastolický krevní tlak na konci studie (EoS) se ve srovnání s výchozí hodnotou snížil o -6,6 mmHg  $\pm 7,38$ ; -6,4 mmHg  $\pm 5,22$  a -6,6 mmHg  $\pm 6,79$  ve skupině 2, resp. skupině 3, a v celé populaci ve studii.

Skupina léčená indapamidem SR nebyla hodnocena jako statisticky významná, protože počet pacientů v této skupině nedosáhl 30.

#### *Související s ramipilem*

##### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] a VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nemají pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti skupině s placebem.

#### Pediatrická populace (viz bod 4.2)

Bezpečnost a účinnost přípravku Bontens u dětí a dospívajících nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### *Související s ramipilem*

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 k dosažení plazmatické koncentrace ramiprilátu odpovídající rozmezí dávek u dospělých 1,25 mg; 5 mg a 20 mg dle tělesné hmotnosti. Na konci 4týdenního období podávání ramiprilu nebylo dosaženo cíle sledování ve snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se snížil diastolický krevní tlak. Jak střední, tak vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku u dětí s potvrzenou hypertenzí.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené studie zaměřené na zvyšování dávky s následným vysazením přípravku u 218 pediatrických pacientů ve věku 6-16 let (75 % s primární hypertenzí), kde oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly mírný rebound, ale nevykazaly statisticky významný návrat k výchozí hodnotě, při všech třech výších zkoušené dávky ramiprilu (nízká dávka [0,625 mg až 2,5 mg]; střední dávka [2,5 mg až 10 mg]; nebo vysoká dávka [5 mg až 20 mg]) v závislosti na tělesné hmotnosti. Ramipril u studované pediatrické populace nevykazoval lineární odpověď na dávku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Související s ramiprilem:

#### 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 moči 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 váže přibližně 73 % ramiprilu a asi 56 % ramiprilátu.

#### Biotransformace

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.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin (viz bod 4.2)*

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

##### *Porucha funkce jater (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce 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*

Po jednorázové perorální dávce ramiprilu nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina ramiprilu ani jeho metabolitu. Účinek opakovaných dávek však není znám. Přípravek Bontens se nedoporučuje v období kojení (viz bod 4.6).

### Související s indapamidem:

Indapamid v dávce 1,5 mg je dodáván v lékové formě s prodlouženým uvolňováním na základě matricového systému, ve kterém je léčivá látka dispergována v nosiči, což umožňuje postupné uvolňování indapamidu.

#### Absorpce

Frakce uvolněného indapamidu je rychle a úplně absorbována v gastrointestinálním traktu. Jídlo mírně zvyšuje rychlost absorpce, ale nemá vliv na množství absorbovaného léčiva. Maximální hladiny v séru je po jednorázové dávce dosaženo přibližně 12 hodin po podání, opakované podání snižuje výkyvy v sérových hladinách mezi 2 dávkami. Existuje interindividuální variabilita.

### Distribuce

Vazba indapamidu na plazmatické bílkoviny je 79%. Plazmatický eliminační poločas je 14 až 24 hodin (průměrně 18 hodin). Rovnovážný stav je dosažen po 7 dnech. Opakované podání nevede ke kumulaci.

### Biotransformace

Látka se vylučuje převážně močí (70 % dávky) a stolicí (22 %) v podobě neaktivních metabolitů.

### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry se u pacientů s renálním selháním nemění.

### Pediatrická populace

Přípravek Bontens se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Související s ramipilem:

Po perorálním podání ramiprilu nebyla prokázána akutní toxicita u hlodavců a psů. 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 psů a opic 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 ireverzibilní poškození ledvin. Studie reprodukční toxicity u potkanů, králíků a opic neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla zhoršená u samců ani u samic potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace způsobilo ireverzibilní 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.

### Související s indapamidem:

Indapamid byl testován na mutagenní a kancerogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

Vysoké dávky indapamidu podané perorálně různým živočišným druhům (40 až 8000násobek terapeutické dávky) prokázaly exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy ve studiích akutní toxicity s intravenózně nebo intraperitoneálně podaným indapamidem souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu a teratogenitu.

Fertilita nebyla porušena ani u samců, ani u samic potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky:

monohydrát laktosy

mikrokrytalická celulóza

krospovidon typ B

hypromelosa 2910

magnesium-stearát

natrium-stearyl-fumarát

hydrofobní koloidní oxid křemičitý

koloidní bezvodý oxid křemičitý

žlutý oxid železitý (E 172)

Tobolka:

želatina

žlutý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 nebo 112 tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním v OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Bontens 5 mg/1,5 mg: 58/112/24-C

Bontens 10 mg/1,5 mg: 58/113/24-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 4. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 4. 2026