

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Ampril 1,25 mg tablete
 Ampril 2,5 mg tablete
 Ampril 5 mg tablete
 Ampril 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,25 mg ramiprila.
 Ena tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila.
 Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila.
 Ena tableta vsebuje 10 mg ramiprila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Ampril 1,25 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene, s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako 1.25 na eni strani tablete. Premer tablete: 6,5 mm.

Ampril 2,5 mg tablete: svetlo rjave do rumene, v obliki kapsule, s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na obeh straneh. Na eni strani tablete je na eni polovici vtisnjena oznaka 2.5 in na drugi polovici KRK. Velikost tablete: 8 x 5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Ampril 5 mg tablete: svetlo roza s posameznimi svetlejšimi in temnejšimi pikami, v obliki kapsule, s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na obeh straneh. Na eni strani tablete je na eni polovici vtisnjena oznaka 5 in na drugi polovici KRK. Velikost tablete: 8 x 5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Ampril 10 mg tablete: bele do skoraj bele, v obliki kapsule, s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na obeh straneh. Na eni strani tablete je na eni polovici vtisnjena oznaka 10 in na drugi polovici KRK. Velikost tablete: 8 x 5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Kardiovaskularna preventiva: zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z:

- manifestno aterotrombotično kardiovaskularno boleznijo (z anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali z boleznijo perifernih žil), ali
- sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje bolezni ledvic:

- začetne glomerularne diabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost mikroalbuminurije,
- manifestne glomerularne diabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost makroproteinurije pri bolnikih z vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1),
- manifestne glomerularne nediabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan (glejte poglavje 5.1).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu: zmanjšanje umrljivosti v akutni fazi miokardnega infarkta pri bolnikih s kliničnimi znaki srčnega popuščanja z začetkom > 48 ur po akutnem miokardnem infarktu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Ampril se lahko pojavi hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Pri takšnih bolnikih je zato potrebna previdnost, ker jim lahko primanjkuje tekočine in/ali soli.

Če je mogoče, je treba jemanje diuretika prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ampril (glejte poglavje 4.4).

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Ampril začeti z odmerkom 1,25 mg. Kontrolirati je treba delovanje ledvic in kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Ampril je treba prilagoditi glede na ciljni krvni tlak.

Zdravljenje hipertenzije

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in urejenost krvnega tlaka.

Ampril je mogoče uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Začetni odmerek

Zdravljenje z zdravilom Ampril je treba začeti postopoma; priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg na dan.

Bolnikom z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron se lahko krvni tlak po prvem odmerku čezmerno zniža. Za takšne bolnike je priporočljiv začetni odmerek 1,25 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek se lahko podvoji v 2- do 4-tedenskih presledkih, tako da se postopoma doseže ciljni krvni tlak. Največji dovoljeni odmerek zdravila Ampril je 10 mg na dan. Po navadi se odmerek jemlje enkrat na dan.

Kardiovaskularna preventiva

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg zdravila Ampril enkrat na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek je treba postopoma povečevati, odvisno od tega, kako bolnik prenaša učinkovino. Po enem do dveh tednih zdravljenja je odmerek priporočljivo podvojiti in ga po nadaljnjih dveh do treh tednih povečati do ciljnega vzdrževalnega odmerka 10 mg zdravila Ampril enkrat na dan.

Glejte tudi odmerjanje za bolnike, ki se zdravijo z diuretikom (zgoraj).

Zdravljenje bolezni ledvic

Bolniki s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo:

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 1,25 mg zdravila Ampril enkrat na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od tega, kako bolnik prenaša učinkovino. Priporočljivo je, da dnevni odmerek zdravila Ampril po dveh tednih podvojimo na 2,5 mg, po nadaljnjih dveh tednih pa na 5 mg.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolniki s sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg zdravila Ampril enkrat na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od tega, kako bolnik prenaša učinkovino. Priporočljivo je, da dnevni odmerek zdravila Ampril po enem do dveh tednih podvojimo na 5 mg, po nadaljnjih dveh do treh tednih pa na 10 mg. Ciljni dnevni odmerek je 10 mg.

Bolniki z nediabetično nefropatijo, opredeljeno kot prisotnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan.

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 1,25 mg zdravila Ampril enkrat na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od tega, kako bolnik prenaša učinkovino. Priporočljivo je, da dnevni odmerek zdravila Ampril po dveh tednih podvojimo na 2,5 mg, po nadaljnjih dveh tednih pa na 5 mg.

Simptomatsko srčno popuščanje

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek za bolnike, stabilizirane z diuretičnim zdravljenjem, je 1,25 mg na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Ampril je treba titrirati s podvajanjem odmerka na en do dva tedna, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Bolnik naj bi zdravilo jemal dvakrat na dan.

Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem

Začetni odmerek

Začetni odmerek za klinično in hemodinamično stabilnega bolnika 48 ur po miokardnem infarktu je 2,5 mg dvakrat na dan tri dni. Če bolnik ne prenese začetnega odmerka 2,5 mg, mu je treba pred povečanjem na 2,5 mg in 5 mg dvakrat na dan dva dni dajati 1,25 mg dvakrat na dan. Če odmerka ni mogoče povečati na 2,5 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Glejte tudi odmerjanje za bolnike, ki se zdravijo z diuretikom (zgoraj).

Titracija in vzdrževalni odmerek

Dnevni odmerek se nato povečuje s podvajanjem odmerka v presledkih enega do treh dni, dokler se ne doseže ciljnega vzdrževalnega odmerka 5 mg dvakrat na dan.

Če je mogoče, se vzdrževalni odmerek razdeli in zdravilo jemlje dvakrat na dan.

Če odmerka ni mogoče povečati na 2,5 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje prekiniti. Še vedno ni dovolj izkušenj z zdravljenjem bolnikov s hudim srčnim popuščanjem (NYHA IV) neposredno po miokardnem infarktu. Če se zdravnik odloči za zdravljenje takšnega bolnika, je priporočljivo, da zdravljenje začne z 1,25 mg enkrat na dan in da vsako povečanje odmerka opravi posebej previdno.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic je treba dnevni odmerek določiti glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 5.2):

- če je očistek kreatinina ≥ 60 ml/min, začetnega odmerka (2,5 mg/dan) ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek je 10 mg.
- če je očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min, začetnega odmerka ni treba prilagoditi (2,5 mg/dan); največji dnevni odmerek je 5 mg.
- če je očistek kreatinina med 10 in 30 ml/min, je začetni odmerek 1,25 mg/dan; največji dnevni odmerek je 5 mg.
- Pri hipertenzivnih bolnikih na hemodializi: ramipril se rahlo dializira; začetni odmerek je 1,25 mg/dan in največji dnevni odmerek je 5 mg; zdravilo je treba uporabiti nekaj ur po hemodializi.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2)

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnikom z okvaro jeter je treba zdravljenje z zdravilom Ampril uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg zdravila Ampril.

Starejši bolniki

Začetni odmerek mora biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna, ker obstaja večja možnost neželenih učinkov, zlasti pri zelo starih in slabotnih bolnikih. V poštev pride manjši začetni odmerek 1,25 mg ramiprila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ramiprila pri otrocih še nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo za zdravilo Ampril, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1, 5.2 in 5.3, a specifičnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Ampril je priporočljivo jemati vsak dan ob istem času.

Zdravilo Ampril se lahko jemlje pred obroki, med njimi ali po njih, saj hrana ne vpliva na njegovo biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Ampril je treba vzeti s tekočino. Tablete se ne sme zgristi ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali katerikoli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v preteklosti).
- Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ramiprila se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo ali hemodinamsko nestabilnimi stanji.
- Sočasna uporaba zdravila Ampril in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Ampril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE, kakršen je ramipril, ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA), se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo

Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja možnost akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati npr. pri bolnikih s:

- hudo hipertenzijo
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem
- hemodinamsko pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenozo aortne ali mitralne zaklopke)
- z enostransko stenozo ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico
- s pomanjkanjem soli, tekočine ali z možnostjo, da bi se pomanjkanje pojavilo (vključno z bolniki, ki jemljejo diuretike)
- cirozo jeter in/ali z ascitesom
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Takšni bolniki morajo biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, kar vključuje tudi kontrolo krvnega tlaka. Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo in pomanjkanje soli (pri bolnikih s srčnim popuščanjem je treba ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Prehodno ali trajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu

Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije

Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

Starejši bolniki

Glejte poglavje 4.2.

Operacije

Če je mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci ACE, kakršen je ramipril, prekiniti en dan pred operacijo.

Spremljanje delovanja ledvic

Pred zdravljenjem in med njim je treba spremljati delovanje ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolnike z okvaro ledvic je treba posebej skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice.

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, je bil opisan angioedem (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku ramiprila. Zdravljenja z ramiprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Če pride do angioedema, je treba prenehati jemati zdravilo Ampril.

Nemudoma je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele potem, ko simptomi popolnoma izginejo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ampril, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju).

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo je treba prehodno prenehati jemati zdravilo Ampril.

Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiperkaliemije, so bolniki z ledvično insuficienco, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, in drugih zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalij v plazmi (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonisti aldosterona ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev), in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje elektrolitov: Hiponatriemija

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone) in poznejšo hiponatriemijo so opazili pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z ramiprilom. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti natrija v serumu pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo.

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, trombocitopenijo ali anemijo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljive so kontrole bele krvne slike, saj lahko odkrijemo morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali sočasno kolagensko boleznijo (npr. z eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami, verjetno zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri hipertenzivni populaciji črne rase.

Kašelj

Med jemanjem zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Kontraindicirane kombinacije

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

Previdnostni ukrepi

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ramiprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi ramiprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija ramiprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Pričakovati je treba večje tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Ampril: Priporočljivo je kontrolirati krvni tlak.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko spremenijo število krvnih celic: Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Litijeve soli: Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se toksični učinki litija lahko povečajo. Kontrolirati je treba koncentracijo litija.

Antidiabetična zdravila, vključno z inzulinom: Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina: Pričakovati je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila Ampril. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v krvi.

Racekadotril, zaviralci mTOR ali vildagliptin: Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. temsirolimusom, everolimusom, sirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Ampril v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4) in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).
--

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE/antagonistom receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3 "Predklinični podatki o varnosti"). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Novorojenčke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba natančno opazovati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o jemanju ramiprila v obdobju dojenja ni dovolj (glejte poglavje 5.2), njegova uporaba v tem obdobju ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo v obdobju dojenja, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kakršna je omotica) lahko oslabijo zmožnost koncentracije in reagiranja. Zato so nevarni v okoliščinah, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev).

To se lahko zgodi zlasti na začetku zdravljenja ali po prehodu z drugih zdravil. Več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med varnostnim profilom ramiprila sta dolgotrajen suh kašelj in reakcije zaradi hipotenzije. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem, hiperkaliemija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Ampril, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		eozinofilija	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, zvišanje protijedrnih protiteles
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje vrednosti kalija v krvi	anoreksija, zmanjšanje apetita			znižanje vrednosti natrija v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z	stanje zmedenosti		motena pozornost

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		zaspanostjo			
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtočlavičica, parestezije, agevzija, dizgevzija	tremor, motnja ravnotežja		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija
<i>Očesne bolezni</i>		motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	konjunktivitis		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			okvara sluha, tinitus		
<i>Srčne bolezni</i>		ishemija miokarda, vključno z angino pektoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi			
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija, ortostatsko znižanje krvnega tlaka, sinkopa	zardevanje	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov pojav
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne ga prostora</i>	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, zamašenost nosu			
<i>Bolezni prebavil</i>	vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija,	pankreatitis (zelo izjemoma so ob zaviralcih ACE poročali o primerih s	glositis		aftozni stomatitis

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	driska, navzea, bruhanje	smrtnim izidom), zvišanje vrednosti encimov trebušne slinavke, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuha, vključno z gastritisom, zaprtost, suha usta			
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje vrednosti jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic		akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so bili opisani smrtni primeri)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj, zlasti makulopapulozen	angioedem; zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, srbenje, hiperhidroza	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza,	fotosenzibilnost na reakcija	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični spazmi, mialgija	artralgija			
<i>Bolezni sečil</i>		okvara ledvic, vključno z akutno			

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti sečnine v krvi			
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida			ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	bolečina v prsih, utrujenost	pireksija	astenija		

Pediatrična populacija

Varnost ramiprila so spremljali pri 325 otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 16 let, v 2 kliničnih preskušanjih. Narava in izrazitost neželenih učinkov sta enaki kot pri odraslih, pogostnost naslednjih pa je pri otrocih večja:

- tahikardija, zamašenost nosu in rinitis so v pediatrični populaciji "pogosti" (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), v odrasli pa "občasni" (tj. $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).
- konjunktivitis je v pediatrični populaciji "pogost" (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), v odrasli pa "redko" (tj. $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).
- tremor in urtikarija sta v pediatrični populaciji "občasna" (tj. $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), v odrasli pa "redka" (tj. $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

V celoti se varnostne značilnosti ramiprila pri pediatričnih bolnikih ne razlikujejo bistveno od varnostnih značilnosti pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

SmPCPIL124127_2	07.01.2019 – Updated: 04.10.2019	Page 12 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic.

Ukrepanje

Bolnika je treba natančno kontrolirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentni pripravki; oznaka ATC: C09AA05.

Mehanizem delovanja

Aktivni presnovek ramiprila, ramiprilat, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriksijsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikininina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikininina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša izločanje aldosterona.

Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (osebah afro-karibskega porekla, po navadi z nizko aktivnostjo renina) v primerjavi z drugimi rasami.

Farmakodinamski učinki

Antihipertenzivne lastnosti:

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Ledvični pretok plazme in hitrost glomerularne filtracije se praviloma ne spremenita klinično pomembno. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvenca.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitvev jemanja ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

Srčno popuščenje:

Ramipril je poleg konvencionalnega zdravljenja z diuretiki in, fakultativno, srčnimi glikozidi dokazano učinkovit pri bolnikih v funkcijskih razredih od II do IV po NYHA. Zdravilo ugodno vpliva na srčno hemodinamiko (zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata, zmanjšanje celotnega perifernega žilnega upora, povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa). Zmanjša tudi nevroendokrino aktivacijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Kardiovaskularna preventiva/zaščita ledvic:

Izvedena je bila preventivna, s placebom kontrolirana študija (študija HOPE), v kateri so ramipril dodali standardnemu zdravljenju več kot 9200 bolnikov. Vključeni so bili bolniki z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni bodisi po aterotrombotični kardiovaskularni bolezni (anamneza koronarne

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolezni, možganske kapi ali bolezni perifernih žil) bodisi s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim dejavnikom tveganja (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, zvišana vrednost celotnega holesterol, nizka vrednost holesterola HDL ali kajenje).

Študija je pokazala, da ramipril statistično značilno zmanjša incidenco miokardnega infarkta, smrti zaradi kardiovaskularne bolezni in možganske kapi, samih ali v kombinaciji (primarni sestavljeni dogodek).

Študija HOPE: Glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativno tveganje (95 % interval zaupanja)	Vrednost p
	%	%		
Vsi bolniki	n = 4645	n = 4652		
Primarni kombinirani dogodki	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Miokardni infarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
<i>Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
<i>Možganska kap</i>	3,4	4,9	0,68(0,56–0,84)	< 0,001
Sekundarne končne točke				
<i>Smrt zaradi kateregakoli vzroka</i>	10,4	12,2	0,84(0,75–0,95)	0,005
<i>Potreba po revaskularizaciji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NZ
<i>Hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
<i>Zapleti, povezani s sladkorno boleznijo</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

Študija MICRO-HOPE, vnaprej opredeljena podštudija študije HOPE, je raziskala učinek dodatka 10 mg ramiprila trenutni shemi farmakoterapije v primerjavi s placebom pri 3577 bolnikih, starih vsaj ≥ 55 let (brez zgornje starostne meje), z večinoma sladkorno boleznijo tipa 2 (in vsaj še enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja), ki so bili normotenzivni ali hipertenzivni.

Primarna analiza je pokazala, da se je razvita nefropatija pojavila pri 117 (6,5 %) sodelujočih, ki so dobivali ramipril, in pri 149 (8,4 %) tistih, ki so dobivali placebo, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 24 %; 95 % Interval zaupanja (IZ) [3–40], $p = 0,027$.

Študija REIN je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, kontrolirana s placebom. Namenjena je bila oceni učinka zdravljenja z ramiprilom na zmanjševanje hitrosti glomerularne filtracije (GFR) pri 352 normotenzivnih ali hipertenzivnih bolnikih (starih od 18 do 70 let) z blago proteurinjijo (tj. s povprečnim izločanjem beljakovin z urinom > 1 in < 3 g/24 ur) ali hudo proteurinjijo (≥ 3 g/24 ur) zaradi kronične nediabetične nefropatije. Obe podpopulaciji sta bili prospektivno stratificirani.

Glavna analiza bolnikov z najhujšo proteurinjijo (stratum, predčasno odpravljen zaradi koristi v skupini z ramiprilom) je pokazala, da je bila povprečna hitrost zmanjševanja GFR na mesec manjša z ramiprilom kot s placebom: $-0,54$ (0,66) v primerjavi z $-0,88$ (1,03) ml/min/mesec, $p = 0,038$. Razlika med skupinama je bila tako 0,34 [0,03 do 0,65] na mesec in okrog 4 ml/min/leto. V skupini z ramiprilom je kombinirano sekundarno končno točko podvojitve izhodiščne koncentracije kreatinina v serumu in/ali končne odpovedi ledvic (potreba po dializi ali presaditvi ledvice) doseglo 23,1 % bolnikov, v skupini s placebom pa 45,5 % ($p = 0,02$).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni preučevani neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu

Študija AIRE je vključila več kot 2000 bolnikov s prehodnimi ali trajnimi kliničnimi znaki srčnega popuščanja po dokumentiranem miokardnem infarktu. Zdravljenje z ramiprilom se je začelo od 3 do 10 dni po akutnem miokardnem infarktu. Študija je pokazala, da je bila umrljivost po povprečno 15 mesecih spremljanja med bolniki, ki so jih zdravili z ramiprilom 16,9 %, in med bolniki, ki so dobivali placebo 22,6 %. To pomeni absolutno zmanjšanje umrljivosti za 5,7 % in zmanjšanje relativnega tveganja za 27 % (95 % IZ [od 11 do 40 %]).

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji 244 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (73 % s primarno hipertenzijo), starih od 6 do 16 let, so bolniki prejeli majhen, srednji ali velik odmerek ramiprila, tako da je bila v plazmi dosežena koncentracija ramiprilata, ki je ustrezala razponu odmerkov 1,25 mg, 5 mg in 20 mg pri odraslih na podlagi telesne mase. Po preteku 4 tednov ramipril ni bil učinkovit pri opazovanem dogodku znižanja sistoličnega krvnega tlaka, je pa v največjem odmerku znižal diastolični krvni tlak. Srednji in veliki odmerek ramiprila sta bistveno znižala sistolični in diastolični krvni tlak pri otrocih s potrjeno hipertenzijo.

Ta učinek ni bil viden v 4-tedenski randomizirani, dvojno slepi odtegnitveni študiji po povečevanju odmerka pri 218 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let (75 % s primarno hipertenzijo). V njej se je pri diastoličnem in sistoličnem krvnem tlaku pokazal zmeren preobrat ("rebound"), ne pa statistično značilna vrnitev na izhodišče; to velja za vse tri proučevane odmerne ravni (majhen odmerek (0,625 mg do 2,5 mg), srednji odmerek (2,5 mg do 10 mg) ali velik odmerek (5 mg do 20 mg)) ramiprila glede na telesno maso. V preučevani pediatrični populaciji ramipril ni imel linearnega odziva na odmerek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največja koncentracija ramiprila v plazmi je dosežena v eni uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 %. Prisotnost hrane v

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prebavilih nanj ne vpliva bistveno. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila 45 %.

Ramiprilat, ki je edini aktivni presnovek ramiprila, doseže največjo koncentracijo v plazmi od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrty dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

Vezava ramiprila na beljakovine v serumu je približno 73 %, ramiprilata pa približno 56 %.

Biotransformacija

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat ter v diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino in glukuronida ramiprila in ramiprilata.

Izločanje

Presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice.

Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat dolgo terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi.

Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata.

Posamičen peroralni odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracija ramiprila in njegovega presnovka v materinem mleku. Toda učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ledvični očistek ramiprilata pa je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat upočasnjena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz in koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je povečana. Vendar pa se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične značilnosti ramiprila so preučevali pri 30 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 2 do 16 let in s telesno maso > 10 kg. Po odmerkih od 0,05 do 0,2 mg/kg se je ramipril hitro in obširno presnovil v ramiprilat. Največja koncentracija ramiprilat v plazmi se je pojavila v 2 do 3 urah. Očistek ramiprilata je visoko koreliral z logaritmom telesne mase ($p < 0,01$) in tudi odmerka ($p < 0,001$). Očistek in volumen porazdelitve sta se v vseh odmernih skupinah povečevala z naraščajočo starostjo otrok. Odmerek 0,05 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, podobno tisti, ki je pri odraslih dosežena pri zdravljenju s 5 mg ramiprila. Odmerek 0,2 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, ki je bila večja, kot je dosežena pri odraslih z največjim priporočenim odmerkom 10 mg na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ugotovljeno je, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodavcih in psih.

Študije kronične peroralne uporabe so bile izvedene pri podganah, psih in opicah. Pri 3 živalskih vrstah so odkrili spremembe elektrolitov v plazmi in spremembe krvne slike.

Kot izraz farmakodinamskega delovanja ramiprila so pri psih in opicah ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerularnega aparata pri dnevih odmerkih od 250 mg/kg/dan. Podgane, psi in opice so

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dnevne odmerke po 2, 2,5 in 8 mg/kg/dan prenesli brez škodljivih učinkov. Pri zelo mladih podganah ki so dobile en sam odmerek ramiprila, so opazili ireverzibilno okvaro ledvic.

Študije reproduktivnih toksičnih učinkov na podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenih lastnosti.

Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Uporaba ramiprila pri samicah podgan med fetalnim obdobjem in dojenjem je pri mladičih povzročila ireverzibilno okvaro ledvic (razširitev ledvičnih mehov) v dnevni odmerki po 50 mg/kg telesne mase ali več.

Obsežno testiranje mutagenosti z uporabo več testnih sistemov ni pokazalo mutagenega ali genotoksičnega delovanja ramiprila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza (E464)

mikrokristalna celuloza (E460)

predgelirani koruzni škrob

natrijev stearilfumarat

rumeni železov oksid (E172) – samo za 2,5 mg tablete

rdeči železov oksid (E172) – samo za 5 mg tablete

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Ampril 1,25 mg tablete: 2 leti.

Ampril 2,5 mg tablete: 3 leta.

Ampril 5 mg tablete: 3 leta.

Ampril 10 mg tablete: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 28 tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 50 tablet (5 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 84 tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijska folija, OPA/Al/PVC folija): 98 tablet (14 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00180/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 7. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 7. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 10. 2019