

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Ramigamma tablete

### 1. IME ZDRAVILA

Ramigamma 2,5 mg tablete

Ramigamma 5 mg tablete

Ramigamma 10 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2,5 mg:

Ena tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila.

5 mg:

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila.

10 mg:

Ena tableta vsebuje 10 mg ramiprila.

2,5 mg:

Pomožna snov: laktoza monohidrat 155,0 mg

5 mg:

Pomožna snov: laktoza monohidrat 94,0 mg

10 mg:

Pomožna snov: laktoza monohidrat 193,2 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

2,5 mg:

Rumene, v obliki kapsule, neobložene, ploske tablete, 10,0 x 5,0 mm, z zarezo na eni strani in z oznako "R2" na stranski ploskvi. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

5 mg:

Roza, v obliki kapsule, neobložene, ploske tablete, 8,8 x 4,4 mm, z zarezo na eni strani in z oznako "R3" na stranski ploskvi. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

10 mg:

Bele do blede bele, v obliki kapsule, neobložene, ploske tablete, 11,0 x 5,0 mm, z zarezo na eni strani in z oznako "R4" na stranski ploskvi. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Ramigamma je priporočljivo jemati vsak dan ob istem dnevnem času.

Zdravilo Ramigamma je mogoče vzeti pred obroki, med njimi ali po njih, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Ramigamma je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

### Odrasli

#### Bolniki, ki dobivajo diuretike

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Ramigamma 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 uporabo diuretika prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ramigamma (glejte poglavje 4.4).

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

### Hipertenzija

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

Zdravilo Ramigamma je mogoče uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil.

#### Začetni odmerek

Zdravljenje z zdravilom Ramigamma 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 presledkih od dva do štiri tedne, tako da se postopoma doseže ciljni krvni tlak. Največji dovoljeni odmerek zdravila Ramigamma je 10 mg na dan. Po navadi se odmerek uporabi enkrat na dan.

### **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  $\geq 60$  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.
- hipertenzivni bolniki 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)*

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

#### *Starejši*

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*

Zdravila Ramigamma ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej skupini ni dovolj podatkov.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, katerikoli pomožno snov ali katerikoli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze) (glejte poglavje 6.1).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA v preteklosti).
- Zunanje zdravljenje, 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.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Posebne populacije**

##### *Nosečnost*

Zdravljenja z zaviralci ACE 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 nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE 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*

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. stenoza aortne ali mitralne zaklopke)
- z enostransko stenoza ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico
- s pomanjkanjem soli, tekočine ali možnostjo pojava pomanjkanja (vključno z bolniki, ki dobivajo diuretike)
- cirozo jeter in/ali ascitesom
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Takšni bolniki potrebujejo zdravniški nadzor, vključno s kontroliranjem krvnega tlaka.

Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo in pomanjkanje soli (vendar je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

- *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 angiotenzinske konvertaze, 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. Bolniki z okvaro ledvic potrebujejo posebej natančno spremljanje (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).

V primeru angioedema je treba prenehati uporabljati zdravilo Ramigamma.

Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele po popolnem izginotju simptomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ramigamma, 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 zavrtjem ACE se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo pride v poštev prehodno prenehanje uporabe zdravila Ramigamma.

#### **Hiperkaliemija**

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ramigamma, so zabeležili hiperkaliemijo. Bolniki, kjer obstaja tveganje za pojav hiperkaliemije, so tisti z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, in drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, je priporočljivo redno kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### **Nevtropenija/agranulocitoza**

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, trombocitopenijo ali anemijo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljive so kontrole bele krvne slike, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive v uvodnem obdobju zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. 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-črncih kot nečrncih.

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih-črncih kot nečrncih, verjetno zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri črni hipertenzivni populaciji.

#### **Kašelj**

Med uporabo 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.

Zdravilo Ramigamma vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za laktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Kontraindicirane kombinacije

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

*Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druge zdravilne učinkovine, ki zvišujejo kalij v plazmi (vključno z antagonisti angiotenzina II, trimetoprimom, takrolimusom, ciklosporinom):* Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je treba natančno kontrolirati 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 hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

*Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalín), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Ramigamma:* Priporočljivo je nadziranje krvnega tlaka.

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

*Soli litija:* Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija in toksični učinki litija se zato lahko povečajo. Kontrolirati je treba koncentracijo litija.

*Antidiabetična zdravila, vključno z insulinom:* Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Priporočljivo je kontrolirati glukozo v krvi.

*Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina:* Pričakovati je mogoče zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila Ramigamma. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje poslabšanja delovanja ledvic in zvišanje kalija v krvi.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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 v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela 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.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Dojenje*

Ker ni na razpolago dovolj podatkov glede uporabe ramiprila med dojenjem (glejte poglavje 5.2), uporaba zdravila Ramigamma ni priporočljiva; namesto tega naj se v času dojenja zlasti novorojenčkov in nedonošenčkov raje uporablja alternativne načine zdravljenja z bolj potrjenim varnostnim profilom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kot 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 povečanjih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Med varnostnimi značilnostmi 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.

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana
Srčne bolezni		ishemija miokarda, vključno z angino pectoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije,			

		periferni edemi			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	vrtočlavica, parestezije, agevzija, dizgevzija	tremor, motnja ravnotežja		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija
Očesne bolezni		motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	konjunktivitis		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			okvara sluha, tinitus		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, zamašenost nosu			
Bolezni prebavil	vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija,	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s	glositis		aftozni stomatitis



	driska, navzea, bruhanje	smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuhu, vključno z gastritisom, zaprtje, suha usta			
Bolezni sečil		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, zlasti makulo- papulozen	angioedem; zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, srbenje, hiperhidroza	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	fotosenzibilnostna reakcija	toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija
Bolezni mišično- skeletalnega	mišični spazmi, mialgija	artralgija			

sistema in vezivnega tkiva					
Presnovne in prehranske motnje	zvišanje kalija v krvi	anoreksija, zmanjšanje teka			znižanje natrija v krvi
Žilne bolezni	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	zardevanje	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov pojav
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsih, utrujenost	pireksija	astenija		
Bolezni imunskega sistema					anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, zvišanje protitjedrnih protiteles
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic		akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so bili opisani smrtni izidi)
Motnje reprodukcije in dojk		prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida			ginekomastija
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z zaspanostjo	stanje zmedenosti		motena pozornost

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic. Bolnika je treba natančno nadzirati; 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, enokomponentna zdravila  
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 sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) hipertenzivnih bolnikih (ki so po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrncih.

#### Farmakodinamični 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 frekvence.

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.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Farmakokinetika in presnova*

##### *Absorpcija*

Po peroralnem zaužitju se ramipril hitro absorbira v gastrointestinalnem traktu: najvišje plazemske koncentracije ramiprila so dosežene v roku ene ure. Na podlagi pojavljanja v urinu je

delež absorpcije vsaj 56 %. Prisotnost hrane v 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 četrti dan zdravljenja z ramiprilom.

*Porazdelitev:*

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

*Presnova:*

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

*Eliminacija:*

Izločanje presnovkov je 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.

*Dojenje:*

Posamičen 10 mg peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracijo v materinem mleku. Učinek večkratnih odmerkov ni znan.

**Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2):**

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek ramiprilata 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 se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

### **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 dnevni odmerki od 250 mg/kg/dan. Podgane, psi in opice so prenesli dnevne odmerke 2, 2,5 in 8 mg/kg/dan brez škodljivih učinkov.

Študije o reprodukcijski toksikologiji na podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenih učinkov.

Zdravilo ni zmanjšalo plodnosti podganjih samcev in samic.

Dajanje ramiprila podganjim samicam v fetalnem obdobju in med laktacijo v dnevni odmerkih  $\geq 50$  mg/kg telesne mase je povzročilo ireverzibilno okvaro ledvic (dilatacijo ledvičnega meha) pri mladičih.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidrogenkarbonat  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
predgelirani škrob (iz koruznega škroba)  
natrijev stearilfumarat  
rumeni železov oksid (E172) (samo 2,5 in 5 mg tablete)  
rdeči železov oksid (E172) (samo 5 mg tablete)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2,5 mg: 2 leti

5 mg: 2 leti

10 mg: 2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti (aluminium/aluminij) vsebuje 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ali 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
D-71034 Böblingen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

2,5 mg: 5363-I-430/09 (30 tablet), 5363-I-431/09 (100 tablet)  
5 mg: 5363-I-432/09 (30 tablet), 5363-I-433/09 (100 tablet)  
10 mg: 5363-I-434/09 (30 tablet), 5363-I-435/09 (100 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 25.03.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.10.2009