

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Piramil™ 1,25 mg tablete

Piramil™ 2,5 mg tablete

Piramil™ 5 mg tablete

Piramil™ 10 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piramil 1,25 mg tablete: 1 tableta vsebuje 1,25 mg ramiprila.

Piramil 2,5 mg tablete: 1 tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila.

Piramil 5 mg tablete: 1 tableta vsebuje 5 mg ramiprila.

Piramil 10 mg tablete: 1 tableta vsebuje 10 mg ramiprila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Piramil 1,25 mg tablete:

podolgovate (8 x 4 mm) bele do belkaste tablete, z zarezo na obeh straneh.

Tableta naj se jemlje cela.

Piramil 2,5 mg tablete:

podolgovate (15 x 6,5 mm) svetlo rumene melirane tablete, z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Piramil 5 mg tablete:

podolgovate (15 x 6,5 mm) svetlo rožnate melirane tablete, z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Piramil 10 mg tablete:

podolgovate (15 x 6,5 mm) bele do belkaste tablete, z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije

- Kardiovaskularna preventiva: zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z:
  - manifestirano aterotrombotično kardiovaskularno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali periferno žilno boleznijo) ali
  - sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1).
- Zdravljenje bolezni ledvic:
  - definirane kot začetna glomerularna diabetična nefropatija s prisotnostjo mikroalbuminurije,
  - definirane kot manifestirana glomerularna diabetična nefropatija s prisotnostjo makroproteinurije pri bolnikih z vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1),
  - definirane kot manifestirana glomerularna nediabetična nefropatija s prisotnostjo makroproteinurije  $\geq 3$  g/dan (glejte poglavje 5.1).
- 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

### Peroralna uporaba

Priporočljivo je, da se zdravilo Piramil jemlje vsak dan ob istem času.

Zdravilo Piramil se lahko jemlje pred obroki, med njimi ali po njih, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Piramil je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme žveči ali zdrobiti.

### Odrasli

#### Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

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

Če je mogoče, je uporabo diuretika potrebno prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piramil (glejte poglavje 4.4).

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Piramil začeti z odmerkom 1,25 mg. Kontrolirati je treba delovanje ledvic in kalija v serumu. Odmerek zdravila Piramil 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 Piramil je mogoče uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil.

### Začetni odmerek

Zdravljenje z zdravilom Piramil je treba začeti postopoma s priporočenim začetnim odmerkom 2,5 mg na dan.

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

### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

Odmerek lahko podvojimo v presledkih od dva do štiri tedne, tako da postopoma dosežemo ciljni krvni tlak. Največji dovoljeni odmerek zdravila Piramil je 10 mg na dan. Običajno se odmerek uporabi enkrat na dan.

### *Kardiovaskularna preventiva*

#### Začetni odmerek

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

#### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

V odvisnosti od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine lahko odmerek postopoma povečujemo. Priporočeno podvajanje odmerka je v presledkih od enega do dveh tednov zdravljenja in ga - po nadaljnjih dveh do treh tednih - povečati do ciljnega vzdrževalnega odmerka 10 mg zdravila Piramil enkrat na dan.

Glejte tudi odmerjanje za bolnike, ki se zdravijo z diuretiki, zgoraj.

### *Zdravljenje bolezni ledvic*

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo*

#### Začetni odmerek

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

#### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

V odvisnosti od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine lahko odmerek kasneje povečujemo. Priporočeno podvajanje odmerka na 2,5 mg enkrat na dan je po dveh tednih zdravljenja, nato pa na 5 mg po nadaljnjih dveh tednih zdravljenja.

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja*

#### Začetni odmerek

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

#### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

V odvisnosti od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine lahko odmerek kasneje povečujemo. Priporočeno podvajanje dnevnega odmerka na 5 mg zdravila Piramil je po enem do dveh tednih zdravljenja, nato pa na 10 mg zdravila Piramil po nadaljnjih dveh do treh tednih zdravljenja. Ciljni dnevni odmerek je 10 mg.

#### *Bolniki z definirano nediabetično nefropatijo s prisotnostjo makroproteinurije $\geq 3$ g/dan.*

### Začetni odmerek

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

### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

V odvisnosti od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine lahko odmerek kasneje povečujemo. Priporočeno podvajanje enkratnega dnevnega odmerka na 2,5 mg je po dveh tednih zdravljenja, nato pa na 5 mg po nadaljnjih dveh tednih zdravljenja.

### *Simptomatsko srčno popuščanje*

### Začetni odmerek

Pri bolnikih, stabiliziranih z diuretičnim zdravljenjem, je priporočen začetni odmerek 1,25 mg na dan.

### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

Odmerek zdravila Piramil se lahko podvoji vsaka dva do tri tedne, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Po možnosti je treba zdravilo vzeti dvakrat na dan.

### *Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem*

### Začetni odmerek

Pri klinično in hemodinamsko stabilnem bolniku je 48 ur po miokardnem infarktu začetni odmerek 2,5 mg dvakrat na dan tri dni. Če bolnik ne prenese začetnega odmerka 2,5 mg, je treba pred povečanjem na 2,5 mg in 5 mg dvakrat na dan dva dni uporabiti odmerek 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 diuretiki, zgoraj.

### Prilagajanje odmerka in vzdrževalni odmerek

Dnevni odmerek se kasneje lahko povečuje s podvajanjem odmerka v presledkih od enega do treh dni, do doseženega ciljnega vzdrževalnega odmerka 5 mg dvakrat na dan.

Če je mogoče, je treba vzdrževalni odmerek razdeliti na jemanje 2-krat 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 bolnikom s hudim srčnim popuščanjem (NYHA IV) takoj po miokardnem infarktu. Če se zdravnik odloči za zdravljenje takšnega bolnika, je priporočljivo, da se zdravljenje začne z 1,25 mg enkrat na dan in da se vsako povečanje odmerka opravi posebej previdno.

### Posebne skupine ljudi

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic je treba dnevni odmerek prilagoditi 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)*

Pri bolnikih z okvaro jeter se lahko uvede zdravljenje z zdravilom Piramil le pod skrbnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek je 2,5 mg zdravila Piramil.

#### *Starejši*

Začetni odmerek mora biti manjši, nadaljnja povečevanje odmerka pa bolj postopno, ker obstaja večja možnost pojava neželenih učinkov, zlasti pri zelo starih in slabotnih bolnikih. Preučiti je potrebno tudi zmanjšanje začetnega odmerka na 1,25 mg.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila, zdravila Piramil ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti.

### **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 predhodnega angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA).
- Zunajtelesno zdravljenje, med katerim pride kri v stik z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice
- 2. in 3. 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 skupine bolnikov*

*Nosečnost: Zdravljenja z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenziona II 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 ali antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II 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, zaradi zavrtja ACE, možnost akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in

poslabšanja delovanja ledvic, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pričakovovana in potreben je tudi zdravniški nadzor, vključno s spremljanjem krvnega tlaka, npr. pri:

- bolnikov s hudo hipertenzijo,
- bolnikov z dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- bolnikov s hemodinamsko pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenozo aortne ali mitralne zaklopke),
- bolnikov z enostransko stenozo ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico,
- bolnikov, ki imajo povečano izgubo soli ali tekočine, ali le-to lahko razvijejo (vključno z bolniki, ki dobivajo diuretike),
- bolnikov s cirozo jeter in/ali ascitesom,
- bolnikov, ki prestajajo zahtevnejšo operacijo ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Splošno je priporočljivo 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*  
Začetna obdobja zdravljenja zahtevajo 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, so poročali o pojavu angioedema (glejte poglavje 4.8).

V primeru angioedema je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Piramil.

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 Piramil, je bil poročan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z ali brez navzee in bruhanja).

#### Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo je treba preučiti začasno prenehanje zdravljenja z zdravilom Piramil.

#### Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Piramil, so opazili 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, ali bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba zgoraj naštetih snovi primerna, je priporočljivo redno spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo/agranulocitozo, kot tudi trombocitopenijo in anemijo, poročali pa so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočljivo je spremljanje bele krvne slike, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočene v začetnem obdobju zdravljenja in 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 črncih kot nečrncih.

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri 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 ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

### **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, kot je 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 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*): Pričakujemo lahko 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 Piramil*: 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 tako posledično povečajo toksične učinke litija. 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*: Pričakujemo lahko zmanjšan antihipertenziven učinek zdravila Piramil. 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 zdravila Piramil ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba zdravila Piramil 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 ali antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). 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, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

##### Dojenje

Zaradi nezadostnih podatkov o uporabi ramiprila med dojenjem (glejte poglavje 5.2), njegova uporaba v tem obdobju ni priporočljiva. Prednost imajo alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.



#### 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 okoljih, v katerih so te sposobnosti še posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev).

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

#### 4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil ramiprila vključuje dolgotrajen suh kašelj in reakcije zaradi hipotenzije. Resni neželeni 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  |
|---|-------------------|---|--|------------|--|
| <u>Srčne bolezni</u>                        |                   | ishemija miokarda, vključno z angino pektoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi |  |            |  |
| <u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u> |                   | eozinofilija  | zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov |            | odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija   |
| <u>Bolezni živčevja</u>                     | glavobol, omotica | vrtočlavlava, parastezije, agevzija, dizgevzija,  | tremor, motnje ravnotežja  |            | cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, |

|  |  |  |   |                              |  |
|--|--|--|---|------------------------------|--|
|  |  |  |   |                              | parozmija  |
| <u>Očesne bolezni</u>  |  | Motnje vida, vključno z zamegljenim vidom  | konjunktivitis                                  |                              |  |
| <u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>         |  |  | Okvara sluha, tinitus                           |                              |  |
| <u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora</u> | Neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja      | Bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, zamašenost nosu   |   |                              |  |
| <u>Bolezni prebavil</u>                                      | vnetje prebavil, motnje prebave, nelagodje v trebuhu, dispepsija | pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuhu, vključno z gastritisom, zaprtje, suha usta | Glossitis                                       |                              | aftozni stomatitis   |
| <u>Bolezni sečil</u>   |  | okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi  |   |                              |  |
| <u>Bolezni kože in podkožja</u>                              | izpuščaj, zlasti makulo-papulozen                                | angioedem; zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, srbenje, hiperhidroza  | eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza | fotosenzibilnostn a reakcija | toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija |
| <u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in</u>                 | mišični spazmi, mialgija   | artralgija   |   |                              |  |

|  |   |  |   |  |  |
|--|---|--|---|--|--|
| <i>vezivnega tkiva</i>                                 |   |  |   |  |  |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i>                  | zvišanje kalija v krvi                        | anoreksija, zmanjšanje teka  |   |  | znižanje natrija v krvi  |
| <i>Žilne bolezni</i>                                   | hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa | zardevanje   | Žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis    |  | Raynaudov pojav  |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | bolečine v prsnem košu, utrujenost            | pireksija  | astenija                                    |  |  |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i>                       |   |  |   |  | anafilačne in anafilaktoidne reakcije, zvišanje protijedrnih protiteles                                  |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>           |   | 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) |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i>                     |   | prehodna irektilna impotenca, zmanjšanje libida  |   |  | ginekomastija  |
| <i>Psihiatrične motnje</i>                             |   | depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanje, vključno z zaspanostjo | stanje zmedenosti                           |  | motena pozornost   |

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE vključujejo čezmerno periferno vazodilatacijo (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardijo, elektrolitske motnje in odpoved ledvic. Bolnika je treba natančno spremljati, zdravljenje pa je 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

Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). V plazmi in tkivih ta encim katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriksijsko snov angiotenzin II ter razgradnjo aktivnega vazodilatatorja bradikinina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikinina povzročita vazodilatacijo.

Angiotenzin II tudi stimulira sproščanje aldosterona, posledično zato tudi ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri hipertenzivnih bolnikih črnske rase (osebah afro-karibskega porekla) (ki so po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrne rase.

### Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivne lastnosti:

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Ledvični pretok plazme in hitrost glomerularne filtracije se praviloma klinično pomembno ne spremenita. 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 običajno 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 popuščanje:

Ramipril je poleg konvencionalnega zdravljenja z diuretiki in opcijsko s srčnimi glikozidi dokazano učinkovit pri bolnikih v funkcijskih razredih od II do IV po newyorškem združenju za srce (»New York Heart Association«, krajše 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 pri več kot 9.200 bolnikih. V študijo so bili vključeni bolniki z večjim tveganjem kardiovaskularne bolezni, bodisi po aterotrombotični kardiovaskularni bolezni (anamneza koronarne bolezni, možganske kapi ali bolezni perifernih žil), bodisi s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim dejavnikom tveganja (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, zvišan celotni holesterol, nizka koncentracija HDL (lipoproteina visoke gostote) holesterola 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<br>(95% interval<br>zaupanja) | p-vrednost        |
|--|------------------|------------------|--|-------------------|
|  | %                | %                |  |                   |
| <b>Vsi bolniki</b>                                       | <b>N = 4,645</b> | <b>N = 4,652</b> |  |                   |
| <b>Primarni kombinirani dogodki</b>                      | <b>14.0</b>      | <b>17.8</b>      | <b>0.78 (0.70-0.86)</b>                          | <b>&lt; 0.001</b> |
| <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           |
| <b>Sekundarne končne točke</b>                           |                  |                  |  |                   |
| <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)                                 | NS                |
| <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 3.577 bolnikih, starih vsaj  $\geq 55$  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 % IZ [3–40],  $p = 0,027$ ).

Študija REIN, 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 (tj. povprečno izločanje beljakovin v urinu  $> 1$  in  $< 3$  g/24 ur) ali hudo proteinurijo ( $\geq 3$  g/24 ur) zaradi kronične nediabetične nefropatije. Obe podpopulaciji sta bili prospektivno stratificirani.

Glavna analiza bolnikov z najhujšo proteinurijo (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 % ( $p = 0,02$ ).

### Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu

Študija AIRE je vključila več kot 2.000 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, zdravljenimi 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 %]).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Farmakokinetika in presnova

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največja plazemska koncentracija ramiprila je dosežena znotraj ene uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 % in ni signifikantno odvisna od prisotnosti hrane v črevesju. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je, po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila, 45 %.

Največja plazemska koncentracija ramiprilata, edinega aktivnega presnoveka ramiprila, je dosežena od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan se v plazmi doseže dinamično ravnovesje približno četrty dan zdravljenja z ramiprilom.

#### Porazdelitev

Ramipril se veže na beljakovine v serumu v približno 73 % in ramiprilat v približno 56 %.

#### Presnova

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

#### Izločanje

Izločanje presnovkov poteka predvsem preko ledvic.

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.

Enkratni peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracija ramiprila in njegovega presnovka 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. To se odraža v večji

koncentraciji ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalno ledvično funkcijo.

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, plazemska koncentracija ramiprila pa je pri teh bolnikih povečana. Največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih se ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ugotovljeno je bilo, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodalcih 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 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 50 mg/telesne mase ali več.

Obsežno testiranje mutagenosti z uporabo več testnih sistemov ni pokazalo mutagenih ali genotoksičnih lastnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Mikrokristalna celuloza,  
predgelirani (koruzni) škrob,  
silicijev dioksid (E551),  
glicinijev klorid (E640),  
glicerildibehenat.

Dodatno Piramil 2,5 mg tablete: rumeni železov oksid (E172).

Dodatno Piramil 5 mg tablete: rdeči železov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg: Aluminij/LDPE// LDPE/aluminij dvojni trak  
2,5 mg, 5 mg, 10 mg: OPA/aluminij/PE// PE/aluminij pretisni omot

Velikosti pakiranj:

1,25 mg: 20, 28, 30, 50, 100, 100 x 1, 250 tablet

2,5 mg, 5 mg, 10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 100 x 1, 250 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Avstrija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

Piramil 1,25 mg tablete

5363-I-1926/09 (28 tablet)

5363-I-1927/09 (100 tablet)

Piramil 2,5 mg tablete

5363-I-1928/09 (10 tablet)

5363-I-1929/09 (28 tablet)

5363-I-1930/09 (100 tablet)

Piramil 5 mg tablete

5363-I-1931/09 (10 tablet)

5363-I-1932/09 (28 tablet)

5363-I-1933/09 (100 tablet)

Piramil 10 mg tablete

5363-I-1934/09 (10 tablet)

5363-I-1935/09 (28 tablet)

5363-I-1936/09 (100 tablet)

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27. 12. 2004.

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 5. 3. 2009



Datum zadnjega dovoljenja za promet: 1. 12. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 3. 2010