

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Ramipril Krka 1,25 mg tablete  
 Ramipril Krka 2,5 mg tablete  
 Ramipril Krka 5 mg tablete  
 Ramipril Krka 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.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	1,25 mg tablete	2,5 mg tablete	5 mg tablete	10 mg tablete
laktoza	75,53 mg	150,86 mg	91,65 mg	183,55 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ramipril Krka 1,25 mg tablete: bele do belkaste, podolgovate, ploščate tablete, velikosti 8,0 x 4,0 mm.  
 Ramipril Krka 2,5 mg tablete: rumene, podolgovate, ploščate tablete, velikosti 10,0 x 5,00 mm.  
 Ramipril Krka 5 mg tablete: rožnate, podolgovate, ploščate tablete, velikosti 8,8 x 4,4 mm.  
 Ramipril Krka 10 mg tablete: bele do belkaste, podolgovate, ploščate tablete, velikosti 11,0 x 5,5 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno-žilna preventiva: zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z:

- manifestno aterotrombotično srčno-žilno boleznijo (z anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali z boleznijo perifernih žil), ali
- sladkorno boleznijo in vsaj enim srčno-žilnim 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 srčno-žilnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1),
- manifestne glomerularne nediabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost 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.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### *Odrasli*

##### Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Ramipril Krka se lahko pojavi hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Pri takšnih bolnikih je zato priporočljiva 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 Ramipril Krka (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Ramipril Krka začeti z odmerkom 1,25 mg. Kontrolirati je treba delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Ramipril Krka 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 Ramipril Krka 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 Ramipril Krka 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 Ramipril Krka je 10 mg na dan. Po navadi se odmerek jemlje enkrat na dan.

#### *Srčno-žilna preventiva*

##### Začetni odmerek

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

##### Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek je treba postopoma povečevati, odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravilno 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 Ramipril Krka enkrat na dan.

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

#### *Zdravljenje bolezni ledvic*

##### Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo:

##### Začetni odmerek

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

##### Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravilno učinkovino. Priporočljivo je, da dnevni odmerek 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

*Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in vsaj enim srčno-žilnim dejavnikom tveganja*

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

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

*Pri bolnikih z nediabetično nefropatijo, opredeljeno kot prisotnost makroproteinurije  $\geq 3$  g/dan.*

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravilno učinkovino. Priporočljivo je, da dnevni odmerek 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

Zdravilo Ramipril Krka je treba titrirati s podvajanjem odmerka na en do dva tedna, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Zaželeno je jemanje 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 diuretiki (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  $\geq 60$  ml/min, začetnega odmerka (2,5 mg/dan) ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek je 10 mg.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- 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 bolnikih s hipertenzijo 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 Ramipril Krka uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg zdravila Ramipril Krka.

*Starejši*

Začetni odmerki morajo 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 ugotovljeni. Podatki, ki so trenutno na voljo za zdravilo Ramipril Krka, 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 Ramipril Krka je priporočljivo jemati vsak dan ob istem času.

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

Zdravilo Ramipril Krka je treba pogoltniti 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 ACE (encim angiotenzinska konvertaza; ACE - *Angiotensin Converting Enzyme*).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA (antagonistov angiotenzina II) 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 Ramipril Krka in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Ramipril Krka 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

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### *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*

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

Pričakovati je pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zato je potreben zdravniški nadzor, ki vključuje spremljanje vrednosti krvnega tlaka, npr. pri bolnikih:

- s hudo hipertenzijo,
- z dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- s 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 tekočine, soli ali z možnostjo, da bi se pomanjkanje pojavilo (vključno z bolniki, ki jemljejo diuretike),
- s cirozo jeter in/ali z ascitesom,
- z velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Na splošno je pred začetkom zdravljenja priporočljivo odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali 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 MI (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*

Priporočeno je, da se zdravljenje z zaviralci ACE, kakršen je ramipril, prekine en dan pred operacijo, kjer je to mogoče.

#### *Spremljanje delovanja ledvic*

Pred zdravljenjem in med njim je treba oceniti delovanje ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolnike z okvaro ledvic je treba posebej skrbno spremljati (glejte poglavje

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice.

#### Angioedem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o angioedemu (npr. otekanju zračnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (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 s ramiprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

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 Ramipril Krka.

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 so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ramipril Krka, so poročali o intestinalnem angioedemu (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 Ramipril Krka.

#### Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. 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 kalija 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 diuretičke, ki varčujejo s kalijem, antagoniste angiotenzinskih receptorjev in zgoraj omenjena zdravila 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 in anemijo, poročali so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočljive so kontrole števila belih krvnih celic, 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).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### 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 črnih v primerjavi z drugimi rasami, verjetno zaradi večje razširjenosti hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri populaciji črne rase s hipertenzijo.

### Kašelj

Med uporabo zaviralcev ACE so poročali o kašlju. 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 Ramipril Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, 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

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druge učinkovine, ki zvišujejo kalij v plazmi (vključno z antagonisti angiotenzina II, takrolimusom, ciklosporinom): čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s 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 (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.

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno uživanje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin,



1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prazosin, tamsulosin, terazosin): pričakovati je treba večje tveganje za pojav hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Ramipril Krka: 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 škodljivi 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 (NSAR) in acetilsalicilna kislina: pričakovati je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila Ramipril Krka. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in NSAR-i poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in poslabšanje kaliemije.

Racekadotril, zaviralci mTOR ali vildagliptin: Povečano tveganje za angioedem je možno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so racekadotril, zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ali zaviralec DPP-IV vildagliptin. Previdnost je potrebna na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost*

Uporaba zdravila Ramipril Krka 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, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Novorojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Dojenje*

Ker informacij o uporabi ramiprila v obdobju dojenja ni dovolj (glejte poglavje 5.2), uporaba zdravila Ramipril Krka 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.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekateri neželeni učinki (npr. 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.

##### Pregled neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<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

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

					(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 zaspanostjo	stanje zmedenosti		motena pozornost
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtočlavlca, 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

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega 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, driska, navzea, bruhanje	pankreatitis (zelo izjemoma so ob zaviralcih ACE poročali o primerih s smrtnim izidom), zvišanje vrednosti encimov trebušne slinavke, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuhu, vključno z gastritisom, zaprtost, suha usta	glositis		aftozni stomatitis
<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>	izpuščaji, 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, multififormni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

					enantem, alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični spazmi, mialgija	artralgija			
<i>Bolezni sečil</i>		okvara ledvic, vključno z akutno 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 »redk« (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:

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

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

##### Zdravljenje

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 predzdravila ramipril, 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 bradikinina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikinina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša izločanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) bolnikih s hipertenzijo (običajno populacija s hipertenzijo z nizkimi vrednostimi renina) v primerjavi z bolniki drugih ras.

##### Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivne lastnosti:

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Ledvični pretok plazme in hitrost glomerularne filtracije se praviloma ne spremenita 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 ponavadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka ponavadi 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 prekinitev jemanja ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobrata v zvišanju krvnega

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tlaka.

Srčno popuščanje:

Ramipril je poleg konvencionalnega zdravljenja z diuretiki in, fakultativno, srčnimi glikozidi dokazano učinkovit pri bolnikih v funkcijskih razredih od II do IV po *New-York Heart Association* (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

##### Srčno-žilna preventiva/zaščita ledvic:

Izvedena je bila preventivna, s placebom primerjana študija (študija HOPE), v kateri so ramipril dodali standardnemu zdravljenju več kot 9.200 bolnikov. V študijo so bili vključeni bolniki z večjim tveganjem za pojav srčno-žilnih boleznih bodisi po aterotrombotični srčno-žilni bolezni (anamneza koronarne bolezni srca, možganske kapi ali bolezni perifernih žil) bodisi s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim dejavnikom tveganja (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, zvišana vrednost celotnega holesterola, nizka vrednost holesterola HDL ali kajenje).

Študija je pokazala, da ramipril statistično značilno zmanjša pojavnost miokardnega infarkta, smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in možganske kapi, samih ali v kombinaciji (primarni kombinirani dogodki).

#### Študija HOPE: Glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativno tveganje (95 % interval zaupanja)	Vrednost p
	%	%		
<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 srčno-žilnih 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>Sekundarni opazovani dogodki</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)	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 trenutnemu režimu zdravljenja 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 srčno-žilnim dejavnikom tveganja), ki so imeli normalen ali zvišan krvni tlak.

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 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, nadzorovana s placebom. Namenjena je bila oceniti učinka zdravljenja z ramiprilom na zmanjševanje

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hitrosti glomerularne filtracije (GFR) pri 352 bolnikih z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom (starih od 18 do 70 let) z blago proteurinjijo (tj. s povprečnim izločanjem beljakovin z urinom > 1 in < 3 g/24 ur) ali hudo proteinurijo (≥ 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 kombiniran sekundarni opazovan dogodek podvojitve izhodiščne koncentracije kreatinina v serumu in/ali končnega stadija bolezni ledvic (ESRD - *end-stage renal disease*) (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):*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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 opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojem. 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 interesantni 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 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, 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 bolnikih 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



1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 proučevani pediatrični populaciji ramipril ni imel linearnega odziva na odmerek.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### 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 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 %, 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.

### *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 zmanjšane 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.

### Dojenje

Pri enkratnem peroralnem odmerku 10 mg ramiprila niso izmerili zaznavne koncentracije ramiprila in njegovih metabolitov v materinem mleku, toda učinek večkratnih odmerkov ni znan.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične značilnosti ramiprila so raziskali pri 30 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 2 do 16 let in s telesno težo > 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

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

( $p < 0,001$ ). 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 med zdravljenjem 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 škodljivih 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 odmerkih od 250 mg/kg/dan. Podgane, psi in opice so dnevne odmerke po 2 mg/kg/dan, 2,5 mg/kg/dan in 8 mg/kg/dan prenesli brez škodljivih učinkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri 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 odmerkih po 50 mg/kg telesne mase ali več.

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

Pri zelo mladih podganah, ki so prejele en odmerek ramiprila so opazili ireverzibilno okvaro ledvic.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat

predgelirani koruzni škrob

natrijev stearilfumarat

rumeni železov oksid (E172) – samo v 2,5 mg in 5 mg tabletah

rdeči železov oksid (E172) – samo v 5 mg tabletah

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

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 (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

## 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

1,25 mg:

H/12/01316/001 (10 tablet)

H/12/01316/002 (20 tablet)

H/12/01316/003 (30 tablet)

H/12/01316/004 (50 tablet)

H/12/01316/005 (60 tablet)

H/12/01316/006 (90 tablet)

H/12/01316/007 (100 tablet)

2,5 mg:

H/12/01316/008 (10 tablet)

H/12/01316/009 (20 tablet)

H/12/01316/010 (30 tablet)

H/12/01316/011 (50 tablet)

H/12/01316/012 (60 tablet)

H/12/01316/013 (90 tablet)

H/12/01316/014 (100 tablet)

5 mg:

H/12/01316/015 (10 tablet)

H/12/01316/016 (20 tablet)

H/12/01316/017 (30 tablet)

H/12/01316/018 (50 tablet)

H/12/01316/019 (60 tablet)

H/12/01316/020 (90 tablet)

H/12/01316/021 (100 tablet)

10 mg:

H/12/01316/022 (10 tablet)

H/12/01316/023 (20 tablet)

H/12/01316/024 (30 tablet)

H/12/01316/025 (50 tablet)

H/12/01316/026 (60 tablet)

H/12/01316/027 (90 tablet)

H/12/01316/028 (100 tablet)

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 3. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 7. 2013

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 2. 2020