

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Meramyl 2,5 mg tablete
Meramyl 5 mg tablete
Meramyl 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meramyl 2,5 mg: ena tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila
Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat 158,8 mg

Meramyl 5 mg: ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila
Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat 96,47 mg

Meramyl 10 mg: ena tableta vsebuje 10 mg ramiprila
Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat 193,2 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete

Meramyl 2,5 mg: Rumene neobložene ploske tablete kapsulaste oblike. Zarezane na eni strani in na obodu, označene z R2

Meramyl 5 mg: Rožnate neobložene ploske tablete kapsulaste oblike. Zarezane na eni strani in na obodu, označene z R3

Meramyl 10 mg: Bele ali belkaste neobložene ploske tablete kapsulaste oblike. Zarezane na eni strani in na obodu označene z R4

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.

- Zdravljenje boleznih ledvic:

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

- 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

Način uporabe

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči s tabletami Meramyl, so lahko na voljo druga zdravila z ramiprilom.

Odrasli

Bolniki, zdravljeni z diuretiki: Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Meramyl se lahko pojavi hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno dobivajo diuretike. Pri takšnih bolnikih je zato potrebna previdnost, kajti lahko jim primanjkuje tekočine in/ali soli.

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

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

Hipertenzija

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

Zdravilo Meramyl 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 Meramyl 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).

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Odmerek je mogoče podvajati v presledkih od dva do štiri tedne, tako da je postopoma dosežen ciljni krvni tlak. Največji dovoljeni odmerek zdravila Meramyl je 10 mg na dan. Po navadi se odmerek uporabi enkrat na dan.

Zdravljenje bolezni ledvic

Bolniki s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo

Začetni odmerek: Priporočeni začetni odmerek je 1,25 mg zdravila Meramyl enkrat na dan.

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine se odmerek nato povečuje. Priporočljiva je podvojitve odmerka na 2,5 mg enkrat na dan po dveh tednih in nato na 5 mg po nadaljnjih dveh tednih.

Bolniki s sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja

Začetni odmerek: Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg zdravila Meramyl enkrat na dan.

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Odmerek se nato povečuje glede na bolnikovo prenašanje zdravila. Priporočljiva je podvojitve dnevnega odmerka zdravila Meramyl na 5 mg po enem ali dveh tednih in nato na 10 mg po nadaljnjih dveh ali treh tednih. Ciljni dnevni odmerek je 10 mg.

Bolniki z nediabetično nefropatijo, ki jo opredeljuje makroproteinurija ≥ 3 g/dan.

Začetni odmerek: Priporočeni začetni odmerek je 1,25 mg zdravila Meramyl enkrat na dan.

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Odmerek se nato povečuje glede na bolnikovo prenašanje zdravila. Priporočljiva je podvojitve odmerka na 2,5 mg enkrat na dan po dveh tednih in nato na 5 mg po nadaljnjih dveh tednih.

Simptomatsko srčno popuščanje

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

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Zdravilo Meramyl je treba titrirati s podvajanjem odmerka na en do dva tedna, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Po možnosti naj bolnik jemlje zdravilo 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, zdravljenje z diuretikom, zgoraj.

Titracijski in vzdrževalni odmerek: Dnevni odmerek se nato povečuje s podvajanjem odmerka v presledkih od enega do treh dni, dokler ni dosežen ciljni vzdrževalni odmerek 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) neposredno po miokardnem infarktu. Če se zdravnik odloči za zdravljenje takšnega bolnika, je zdravljenje priporočljivo začeti z odmerkom 1,25 mg enkrat na dan, pri vsakem povečanju odmerka pa je potrebna posebna previdnost.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

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

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

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2)

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

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

Varnost in učinkovitost ramiprila pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki za ramipril so opisani v poglavjih 4.8, 5.1, 5.2 in 5.3, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Odmerjanje

Peroralna uporaba.

Zdravilo Meramyl je priporočljivo jemati vsak dan ob istem dnevnem času. Zdravilo Meramyl je mogoče vzeti pred jedjo, med jedjo ali po jedi, ker uživanje hrane ne vpliva na njegovo biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Meramyl je treba zaužiti s tekočino.

4.3. Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIR 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.
- Sočasna uporaba zdravila Meramyl in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Nosečnost

Zaviralcev ACE, med katere sodi tudi ramipril, antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA), se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE/ AIIRA ni nujno potrebno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE/ AIIRA je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (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 tveganje 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 bolniki s:

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

Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali 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.

Operacija

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

Kontroliranje 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.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov 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, antagonistov 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 antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Angioedem

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

V primeru angioedema je treba zdravljenje z zdravilom Meramyl prekiniti.

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 Meramylom, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju).

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene povečata. Pred desenzibilizacijo pride v poštev prehodno prenehanje uporabe zdravila Meramyl.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Meramyl, so opažali hiperkaliemijo. Med bolniki, ki jih ogroža hiperkaliemija, so tisti z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki ohranjajo kalij, in drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutno srčno popuščanje, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, so priporočljive redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, trombocitopenijo ali anemijo, opisana je tudi depresija kostnega mozga. Priporočljivo je kontrolirati belo krvno sliko, 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 pri vseh bolnikih, zdravljenih z 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 prevalece 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.

Vsebnost laktoze

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija 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.

Opozorila za uporabo

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki ohranjajo kalij, in druge zdravilne učinkovine, ki zvišujejo kalij v krvi (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. izoprotenerol, dobutamin, dopamin, adrenalín), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Meramyl: 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, zato se lahko toksični učinki litija 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 Meramyl. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje poslabšanja delovanja ledvic in zviša kalij v krvi.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno.

Znano je, da ima izpostavljenost zaviralcem ACE/antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti). Če do izpostavljenosti zaviralcem ACE pride od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Novorojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno nadzirati glede hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o uporabi ramiprila med obdobjem dojenja ni dovolj, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2). Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so boljše ugotovljene. 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 in so torej 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

Varnostni profil ramiprila vključuje 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Ni znano</i>
<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>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje kalija v krvi	anoreksija, zmanjšanje teka,			znižanje natrija v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z zaspanostjo	stanje zmedenosti		motnje pozornosti

<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtoglavica, 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, palpitanje, periferni edemi			
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	zardevanje	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov pojav
<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 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	glositis		aftozni stomatitis
<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>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj, zlasti makulopapulozen	angioedem, zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, srbenje, hiperhidroza	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza,	fotosenzibilnostna reakcija	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični spazmi, mialgija	artralgija			
<i>Bolezni sečil</i>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi			
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		prehodna erektilna disfunkcija, zmanjšanje libida			ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	bolečina v prsih, utrujenost	pireksija	astenija		

Pediatrična populacija

Varnost ramiprila so spremljali v 2 kliničnih preskušanjih pri 325 otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 16 let. Narava in izrazitost neželenih učinkov sta enaki kot pri odraslih, a naslednji neželeni učinki so pri otrocih pogostejši:

- Tahikardija, zamašenost nosu in rinitis, "pogosti" ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatrični in "občasni" ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) pri odrasli populaciji.
- Konjunktivitis "pogosti" ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatrični, medtem ko "redki" ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) pri odrasli populaciji.
- Tremor in urtikarija "občasni" ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) pri pediatrični populaciji, medtem ko "redki" ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) pri odrasli populaciji.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

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 splošnega obtoka.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila
Oznaka ATC: C 09 AA 05

Mehanizem delovanja

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

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) hipertenzivnih bolnikih (po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrncih.

Farmakodinamski učinki

Antihipertenzivne lastnosti

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Praviloma ni klinično pomembnih sprememb ledvičnega pretoka plazme in hitrosti glomerularne filtracije. 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 prekinitev 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 razvstitvi NYHA (New York Heart Association). 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

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

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

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

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

Zaščita ledvic

Študija MICRO-HOPE je raziskala učinek dodatka 10 mg ramiprila trenutni farmakoterapevtski shemi v primerjavi s placebom pri 3.577 bolnikih, starih vsaj ≥ 55 let (brez zgornje starostne meje), z večinoma sladkorno boleznijo tipa 2 (in vsaj še enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja), ki so bili normotenzivni ali hipertenzivni.

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

Študija REIN je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, kontrolirana s placebom. Namenjena je bila oceni učinka zdravljenja z ramiprilom na upočasnitev zmanjševanja 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 (≥ 3 g/24 ur) zaradi kronične nediabetične nefropatije. Obe podskupini bolnikov 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 % interval zaupanja [od 11 do 40 %]).

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi 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 v plazmi dosežena koncentracija ramiprilata ustrezala razponu odmerkov 1,25 mg, 5 mg in 20 mg pri odraslih na podlagi telesne mase. Po 4 tednih ramipril ni učinkovito znižal sistoličnega krvnega tlaka (opazovani dogodek), 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.

Tega učinka niso ugotovili v 4-tedenski randomizirani, dvojno slepi odtegnitveni študiji povečevanja odmerka pri 218 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let (75 % s primarno hipertenzijo). V tej študiji se je pokazal zmeren preobrat ("rebound") diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka, ne pa statistično značilna vrnitev na izhodišče; to velja za vse tri proučevane ravni odmerka (majhen odmerek (od 0,625 mg do 2,5 mg), srednji odmerek (od 2,5 mg do 10 mg) ali velik odmerek (od 5 mg do 20 mg)) ramiprila glede na telesno maso. V proučevani pediatrični populaciji niso ugotovili linearnega odziva na odmerek ramiprila.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil in največjo koncentracijo v plazmi doseže v eni uri. Na podlagi ostanka 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, edini aktivni presnovek ramiprila, doseže največjo koncentracijo v plazmi od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrty dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Odstranjevanje

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 podaljšano 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 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.

Dojenje

Posamičen peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracijo ramiprila in njegovega presnovka v materinem mleku. Učinek večkratnega odmerjanja ni znan.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične značilnosti ramiprila so raziskali pri 30 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 2 do 16 let in s telesno maso ≥ 10 kg. Po odmerkih od 0,05 do 0,2 mg/kg se je ramipril hitro in izdatno presnovil v ramiprilat. Največja koncentracija ramiprilata v plazmi se je pojavila v 2 do 3 urah. Očistek ramiprilata je visoko koreliral z logaritmom telesne mase ($p < 0,01$) in odmerka ($p < 0,001$). Očistek in volumen porazdelitve sta se v vseh odmernih skupinah povečevala z naraščajočo starostjo otrok.

Odmerek 0,05 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, podobno tisti, ki je pri odraslih dosežena 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

Peroralna uporaba ramiprila pri glodalcih in psih nima toksičnih učinkov.

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 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 odmerkih 50 mg/telesne mase ali več.

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

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 koruzni škrob

natrijev stearilfumarat

rumeni železov oksid (samo 2,5-mg in 5-mg tablete) (E 172)

rdeči železov oksid (samo 5-mg tablete) (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2,5 mg, 5 mg in 10 mg: 2 leti

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (Al/Al).

Velikosti pakiranj: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/05/00996/001 (2,5 mg – 30 tablet)
H/05/00996/002 (2,5 mg – 100 tablet)
H/05/00996/003 (2,5 mg – 10 tablet)
H/05/00996/004 (2,5 mg – 14 tablet)
H/05/00996/005 (2,5 mg – 20 tablet)
H/05/00996/006 (2,5 mg – 28 tablet)
H/05/00996/007 (2,5 mg – 42 tablet)
H/05/00996/008 (2,5 mg – 50 tablet)
H/05/00996/009 (2,5 mg – 98 tablet)
H/05/00996/010 (5 mg – 30 tablet)
H/05/00996/011 (5 mg – 100 tablet)
H/05/00996/012 (5 mg – 10 tablet)
H/05/00996/013 (5 mg – 14 tablet)
H/05/00996/014 (5 mg – 20 tablet)
H/05/00996/015 (5 mg – 28 tablet)
H/05/00996/016 (5 mg – 42 tablet)
H/05/00996/017 (5 mg – 50 tablet)
H/05/00996/018 (5 mg – 98 tablet)
H/05/00996/019 (10 mg – 30 tablet)

H/05/00996/020 (10 mg – 100 tablet)
H/05/00996/021 (10 mg – 10 tablet)
H/05/00996/022 (10 mg – 14 tablet)
H/05/00996/023 (10 mg – 20 tablet)
H/05/00996/024 (10 mg – 28 tablet)
H/05/00996/025 (10 mg – 42 tablet)
H/05/00996/026 (10 mg – 50 tablet)
H/05/00996/027 (10 mg – 98 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobitve: 10.08.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 30.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.12.2014