

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ramipril Teva 5 mg tablete
Ramipril Teva 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila.
Ena tableta vsebuje 10 mg ramiprila.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ena 5 mg tableta je rožnata, okrogla tableta z zarezo na obeh straneh ter vtisnjanim napisom »5« na eni strani in »RL« na drugi strani zareze.

Ena 10 mg tableta je bela do skoraj bela, okrogla tableta z zarezo na obeh straneh ter vtisnjanim napisom »10« na eni strani in »RL« na drugi strani zareze.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.
- Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni: zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih:
 - z manifestno aterotrombotično kardiovaskularno boleznijo (z anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali z boleznijo perifernih žil) ali
 - s sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1).
- Zdravljenje bolezni ledvic:
 - začetne glomerulne diabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost mikroalbuminurije;
 - manifestne glomerulne diabetične nefropatije, opredeljene kot prisotnost makroproteinurije pri bolnikih z vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja (glejte poglavje 5.1);
 - manifestne glomerulne 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

Odmerjanje

Odrasli

Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

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

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

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z ramiprilom začeti z odmerkom 1,25 mg. Potrebno je spremljanje delovanja ledvic in ravni kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje ramiprila 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.

Ramipril se lahko uporablja 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 ramiprilom 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 te bolnike se priporoča začetni odmerek 1,25 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Titracija in vzdrževalni odmerek

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

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek je treba postopoma povečevati, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine. Priporočljivo je, da po enem do dveh tednih zdravljenja odmerek podvojimo in ga po nadaljnjih dveh do treh tednih povečamo do ciljnega vzdrževalnega odmerka 10 mg ramiprila enkrat na dan.

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

Zdravljenje bolezni ledvic

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine. Priporočljivo je, da dnevni odmerek ramiprila po dveh tednih podvojimo na 2,5 mg, po nadaljnjih dveh tednih pa na 5 mg.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine. Priporočljivo je, da dnevni odmerek ramiprila po enem do dveh tednih podvojimo na 5 mg, po nadaljnjih dveh do treh

tednih pa na 10 mg. Ciljni dnevni odmerek je 10 mg.

Pri bolnikih z nediabetično nefropatijo, opredeljeno kot prisotnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Povečevanje odmerka je odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine. Priporočljivo je, da dnevni odmerek ramiprila 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

Ramipril je treba titrirati s podvajanjem odmerka v eno- do dvotedenskih razmakih, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Bolje je, če se zdravilo jemlje 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 diuretikom, zgoraj.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Dnevni odmerek se nato povečuje s podvajanjem odmerka v presledkih enega do treh dni, dokler ni dosežen ciljni vzdrževalni odmerek 5 mg dvakrat na dan.

Če je mogoče, je treba vzdrževalni odmerek razdeliti tako, da se jemlje dvakrat na dan.

Če odmerka ni mogoče povečati na 2,5 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje opustiti. 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 se zdravljenje začne z 1,25 mg enkrat na dan in da se vsako povečanje odmerka opravi posebej previdno.

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

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2)

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje z ramiprilom uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Zanje je največji dnevni odmerek 2,5 mg ramiprila.

Starostniki

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ramiprila pri otrocih še nista bili dokazani.

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Priporočljivo je jemanje ramiprila vsak dan ob istem času. Lahko se jemlje pred obroki, med njimi ali po njih, saj uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost zdravila (glejte poglavje 5.2). Ramipril je treba pogoltniti s tekočino. Tablete se ne smejo zgristi žvečiti ali zdrobiti.

Za odmerke, ki jih ni mogoče izvesti s tabletami te jakosti, so na voljo druge jakosti zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katerikoli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v preteklosti).
- Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik s površinami z negativnim nabojem (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).
- Ramipril se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo ali hemodinamsko nestabilnimi stanji.
- Sočasna uporaba zdravila Ramipril Teva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije skupine bolnikov

Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE, med katere sodi tudi ramipril, ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) se ne sme začeti med nosečnostjo. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, morajo čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če zdravnik oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA nujno. Ko se ugotovi nosečnost, je treba nemudoma končati uporabo zaviralcev ACE/AIIRA in po potrebi 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 možnost akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če se zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabi prvič ali prvič v večjem odmerku.

V naslednjih primerih je treba pričakovati pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zato je potreben zdravniški nadzor, vključno s spremljanjem krvnega tlaka:

- bolniki s hudo hipertenzijo;

- bolniki z dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem;
- bolniki s hemodinamsko pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke);
- bolniki z enostransko stenozo ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico;
- bolniki s pomanjkanjem soli ali tekočine ali možnostjo pojava pomanjkanja (vključno z bolniki, ki jemljejo diuretike);
- bolniki s cirozo jeter in/ali z ascitesom;
- bolniki, ki bodo prestali večjo operacijo, ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

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

Prehodno ali trajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu

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

Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

Starejši bolniki

Glejte poglavje 4.2.

Operacije

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

Spremljanje delovanja ledvic

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

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o pojavu angioedema (glejte poglavje 4.8). To tveganje je lahko povečano pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (tarča pri sesalcih za rapamicin) (npr. tensirolimus, everolimus, sirolimus) ali vildagliptin. V primeru angioedema je treba prenehati z jemanjem ramiprila. Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti iz bolnišnice šele po popolnem izginotju simptomov. Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o pojavu intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.8). Bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzejo in bruhanjem ali brez njiju).

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo pride v poštev začasno prenehanje jemanja ramiprila.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so opazili hiperkaliemijo. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiperkaliemije, so bolniki z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijeve soli, diuretikov, ki zadržujejo kalij, in drugih zdravilnih učinkovin, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z

motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca in metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih učinkovin primerna, je priporočljivo redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so opazili nevtropenijo ali agranulocitozo kot tudi trombocitopenijo ali anemijo, poročali pa so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočljivo je spremljanje bele krvne slike, da bo mogoče odkriti morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

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

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja. Značilno je, da je neproduktiven, dolgotrajen in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

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.

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 antihipertenzivnih učinkovin.

Previdnostni ukrepi

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki zadržujejo kalij, in druge zdravilne učinkovine, ki zvišujejo raven kalija v plazmi (vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II, takrolimusom in ciklosporinom)
Lahko se pojavi hiperkaliemija, zato je treba natančno spremljati vrednost kalija 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 in terazosin)

Pričakovati je treba večje tveganje za pojav hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike). 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 pogostnostjo 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).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila

Priporočljivo je spremljanje krvnega tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko spremenijo število krvnih celic

Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Litijske soli

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija in toksični učinki litija se zato lahko povečajo. Spremljati je treba koncentracijo litija.

Antidiabetična zdravila, vključno z inzulinom

Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Priporočljivo je spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina

Pričakovati je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka ramiprila. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje kalija v krvi.

Trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE in trimetoprim oziroma njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano incidenco hiperkaliemije.

zaviralci mTOR ali zaviralci DPP-IV (dipeptidil peptidaza):

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ali vildagliptin, je možno povečano tveganje za angioedem. Pri uvajanju zdravljenja je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4.).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ramipril v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiv (glejte poglavje 4.4), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindiciran (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 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 delovanja ledvic in lobanje. Novorojenčke, 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

Podatkov o uporabi ramiprila med dojenjem ni na voljo (glejte poglavje 5.2), zato uporaba ramiprila med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti v času dojenja 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 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 na ramipril. Več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanih 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 razvrščeni po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki	< 1/10.000
Neznana pogostost	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

<i>Pogostost</i> <i>Organski</i> <i>sistem</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana</i> <i>pogostost</i>
<i>Bolezni krvi in</i> <i>limfatičnega</i> <i>sistema</i>		eozinofilija	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranuloci- tozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje ravni hemoglobina, zmanjšanje števila		odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija

			trombocitov		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, povečanje števila protijedrnih protiteles
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje ravni kalija v krvi	anoreksija, zmanjšanje apetita			znižanje ravni natrija v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno s somnolenco	zmedenost		motnje pozornosti
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtočlavica, parestezije, agevzija, disgevzija	tremor, motnja ravnotežja		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in prehodno 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>			poslabšanje sluha, tinitus		
<i>Srčne bolezni</i>		miokardna ishemija, 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 fenomen
<i>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora</i>	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	bronhospa-zem, 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 med uporabo zaviralcev ACE poročali o primerih s smrtnim izidom), zvišanje ravni encimov trebušne slinavke, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuha, vključno z gastritisom, zaprtost, suha usta	glositis		aftozni stomatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje ravni jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic		akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so poročali o smrtnih izidih)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj, zlasti makulopapulozen	angioedem (zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	preobčutljivostna reakcija na svetlobo	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom,

		konča s smrtjo), srbenje, hiperhidroza			multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični krči, mialgija	artralgija			
<i>Bolezni sečil</i>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje že obstoječe proteinurije, zvišanje ravni sečnine v krvi, zvišanje ravni kreatinina v krvi			
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida			ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	bolečine 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 "redak" (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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, 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, motnje v ravnovesju elektrolitov in odpoved ledvic. Bolnika je treba natančno spremljati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo agonistov adrenergičnih receptorjev 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, ki je aktivni presnovek predzdravila ramiprila, zavira encim dipeptidil-karboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih 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.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na samostojno zdravljenje z zaviralci ACE je manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (afro-karibskega porekla; ki so po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih 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 ležečem in stoječem položaju brez kompenzacijskega povečanja hitrosti srčnega utripa.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovili so, 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 običajnega zdravljenja z diuretiki in, fakultativno, srčnimi glikozidi dokazano učinkovit pri bolnikih v funkcijskih razredih od II do IV po razvrstitvi NYHA (New York Heart Association). Zdravilo ugodno vpliva na srčno hemodinamiko (zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata, zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora, povečanje srčnega iztisa 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 opazili 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 antagoniste 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.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni in zaščita ledvic

Izvedli so preventivno, s placebom nadzorovano študijo (študija HOPE), v kateri so ramipril dodali standardnemu zdravljenju več kot 9.200 bolnikov. Vključeni so bili bolniki z večjim tveganjem za 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, zvišana vrednost skupnega holesterola, nizka vrednost holesterola HDL ali kajenje).

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

Študija HOPE: glavni rezultati

	Ramipril (%)	Placebo (%)	Relativno tveganje (95- odstotni interval zaupanja)	Vrednost p
Vsi bolniki	n = 4.645	n = 4.652		
Primarni sestavljeni dogodki	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
Miokardni infarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
Možganska kap	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001

Sekundarni opazovani dogodki				
Smrt zaradi kateregakoli vzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Potreba po revaskularizaciji	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NZ
Hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Zapleti, povezani s sladkorno boleznijo	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

V študiji MICRO-HOPE, vnaprej opredeljeni podštudiji študije HOPE, so raziskali učinek dodatka 10 mg ramiprila trenutni shemi farmakoterapije 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-odstotni interval zaupanja (IZ) [3–40], $p = 0,027$.

Študija REIN je bila večcentrična, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin, nadzorovana 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 proteinurijo (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 podskupini sta bili predhodno 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

V študiji AIRE je sodelovalo 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 %, med bolniki, ki so dobivali placebo, pa 22,6 %. To pomeni absolutno zmanjšanje umrljivosti za 5,7 % in zmanjšanje relativnega tveganja za 27 % (95-odstotni IZ [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 bila v plazmi dosežena koncentracija ramiprilata, ki je ustrezala razponu odmerkov 1,25 mg, 5 mg in 20 mg pri odraslih na podlagi telesne mase. Po preteku 4 tednov ramipril ni bil učinkovit pri opazovanem dogodku znižanja sistoličnega krvnega tlaka, je pa v največjem odmerku znižal diastolični krvni tlak. Srednji in veliki odmerek ramiprila sta bistveno znižala sistolični in diastolični krvni tlak pri otrocih s potrjeno hipertenzijo.

Ta učinek ni bil viden v 4-tedenski randomizirani, dvojno slepi odtegnitveni študiji po povečevanju odmerka pri 218 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let (75 % s primarno hipertenzijo). V njej se

je pri diastoličnem in sistoličnem krvnem tlaku pokazal zmeren preobrat ("rebound"), ne pa statistično značilna vrnitev na izhodišče; to velja za vse tri proučevane odmerne ravni (majhen odmerek (0,625 mg do 2,5 mg), srednji odmerek (2,5 mg do 10 mg) ali velik odmerek (5 mg do 20 mg)) ramiprila glede na telesno maso. V proučevani pediatrični populaciji ramipril ni imel linearne odziva na odmerke.

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 odmerkov ramiprila 45-odstotna.

Ramiprilat, ki je edini aktivni presnovek ramiprila, doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah 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-odstotna, ramiprilata pa približno 56-odstotna.

Biotransformacija

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat, diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino ter 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 končno fazo izločanja 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 peroralni odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo količino ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku. Vendar učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Okvara 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.

Okvara jeter (glejte poglavje 4.2)

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetične značilnosti ramiprila so 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 ramiprilata v plazmi se je pojavila v 2 do 3

urah. Očistek ramiprilata je visoko koreliral z logaritmom telesne mase ($p < 0,01$) in tudi odmerka ($p < 0,001$). Očistek in volumen porazdelitve sta se v vseh odmernih skupinah povečevala z naraščajočo starostjo otrok.

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

Ugotovili so, da peroralna uporaba ramiprila nima akutnih toksičnih učinkov pri glodavcih in psih.

Študije ponavljajoče se peroralne uporabe so opravili pri podganah, psih in opicah.

Pri teh živalskih vrstah so odkrili spremembe elektrolitov v plazmi in spremembe krvne slike.

Kot izraz farmakodinamskega delovanja ramiprila so pri psih in opicah, ki so dobivali dnevne odmerke 250 mg/kg, ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerulnega aparata. Podgane, psi in opice so dnevne odmerke po 2, 2,5 in 8 mg/kg prenesli brez škodljivih učinkov.

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
natrijev stearilfumarat
magnezijev hidroksid
samo 5 mg tablete: rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

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

OPA/aluminij/PVC/aluminij

Pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 200 ali 500 tablet. Bolnišnična pakiranja vsebujejo 50, 300 (10 x 30) ali 500 tablet.

Poleg tega so 5 mg tablete na voljo v pakiranjih po 14 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/11/01317/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.08.2016