

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete
Ramipril Aurobindo 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila.
Ena tableta vsebuje 10 mg ramiprila.

Pomožne snovi:

Ena 5 mg tableta vsebuje 21,7 mg laktoze monohidrata
Ena 10 mg tableta vsebuje 43,4 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete:

Bledo rožnata, lisasta, sploščena neobložena tableta s poševnimi robovi in vtisnjenima oznakama "H" na eni in "19" na drugi strani razdelilne zareze na eni strani tablete ter razdelilno zarezo na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

Ramipril Aurobindo 10 mg tablete:

Bela do skoraj bela, sploščena neobložena tableta s poševnimi robovi in vtisnjenima oznakama "H" na eni in "20" na drugi strani razdelilne zareze na eni strani tablete ter razdelilno zarezo na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

- zdravljenje hipertenzije
- kardiovaskularna preventiva: zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z:
 - manifestno aterotrombotično kardiovaskularno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali z boleznijo perifernih žil), ali
 - sladkorno boleznijo in vsaj enim kardiovaskularnim 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 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

Peroralna uporaba

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete:

Ta jakost ni primerna za odmerke, manjše od 2,5 mg

Ramipril Aurobindo 10 mg tablete:

Ta jakost ni primerna za odmerke, manjše od 5 mg

Za odmerke <2,5 mg/dan zdravilo Ramipril Aurobindo ni primerno. Na voljo so druga zdravila, ki vsebujejo ramipril v ustrezni jakosti.

Zdravilo Ramipril Aurobindo je priporočljivo jemati vsak dan ob istem dnevnem času. Zdravilo Ramipril Aurobindo se lahko vzame pred obroki, med njimi ali po njih, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

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

Odrasli

Bolniki, ki dobivajo diuretike

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

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

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Ramipril Aurobindo začeti z odmerkom 1,25 mg. Kontrolirati je treba delovanje ledvic in kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Ramipril Aurobindo 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 Aurobindo se lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil.

Začetni odmerek

Zdravljenje z zdravilom Ramipril Aurobindo je treba začeti postopoma; priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg na dan.

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek se lahko podvoji v presledkih od dva do štiri tedne, tako da se postopoma doseže ciljni krvni tlak. Največji dovoljeni odmerek zdravila Ramipril Aurobindo je 10 mg na dan. Po navadi se odmerek uporabi enkrat na dan.

Kardiovaskularna preventiva

Začetni odmerek

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odmerek je treba postopoma povečevati, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine. 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 Aurobindo enkrat na dan.

Glejte tudi odmerjanje za bolnike, ki prejemajo diuretike, zgoraj.

Zdravljenje bolezni ledvic

Bolniki s sladkorno boleznijo in mikroalbuminurijo:

Začetni odmerek:

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine se odmerek nato povečuje. Priporočljiva je podvojitev 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 Ramipril Aurobindo enkrat na dan.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine se odmerek nato povečuje. Priporočljiva je podvojitev dnevnega odmerka zdravila Ramipril Aurobindo na 5 mg po enem do dveh tednih in nato na 10 mg zdravila Ramipril Aurobindo po nadaljnjih dveh do treh tednih. Ciljni dnevni odmerek je 10 mg.

Bolniki z nediabetično nefropatijo, opredeljeno kot prisotnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan.

Začetni odmerek:

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

Titracija in vzdrževalni odmerek

Odvisno od bolnikovega prenašanja zdravilne učinkovine se odmerek nato povečuje. Priporočljiva je podvojitev 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.

Titracija in vzdrževalni odmerek

Zdravilo Ramipril Aurobindo je treba titrirati s podvajanjem odmerka na en do dva tedna, do največjega dnevnega odmerka 10 mg. Po možnosti naj se zdravilo vzame 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 prejemajo diuretike, zgoraj.

Titracija 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 tako, da se jemlje 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 priporočljivo, da se zdravljenje začne z 1,25 mg enkrat na dan in da se 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 ≥ 60 ml/min, začetnega odmerka (2,5 mg/dan) ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek je 10 mg.
- če je očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min, začetnega odmerka ni treba prilagoditi (2,5 mg/dan); največji dnevni odmerek je 5 mg.
- če je očistek kreatinina med 10 in 30 ml/min, je začetni odmerek 1,25 mg/dan; največji dnevni odmerek je 5 mg.
- hipertenzivni bolniki na hemodializi: ramipril se rahlo dializira; začetni odmerek je 1,25 mg/dan in največji dnevni odmerek je 5 mg. Zdravilo je treba uporabiti nekaj ur po hemodializi.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2)

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

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

4.3. Kontraindikacije

- preobčutljivost za ramipril, katerikoli pomožno snov ali katerikoli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze) (glejte poglavje 6.1)
- anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA v preteklosti)
- 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
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- ramiprila se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo ali hemodinamsko nestabilnimi stanji

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Nosečnost: Med nosečnostjo se ne sme uvesti zaviralcev ACE, kakršen je ramipril, ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA). Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA ni nujno, 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 prekiniti 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 možnost akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati npr. pri bolnikih s:

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

Takšni bolniki potrebujejo zdravniški nadzor, vključno s kontroliranjem krvnega tlaka. Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo in pomanjkanje soli (vendar je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

Prehodno ali trajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu

- *Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije*
Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

- *Starejši bolniki*

Glejte poglavje 4.2.

Operacije

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

Spremljanje delovanja ledvic

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

Angioedem

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

V primeru angioedema je treba prenehati uporabljati zdravilo Ramipril Aurobindo.

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

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

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

Hiperkaliemija

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

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, trombocitopenijo ali anemijo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljive so kontrole bele krvne slike, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive v uvodnem obdobju zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

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

Kašelj

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

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

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

Previdnostni ukrepi

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

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Pričakovati je treba večje tveganje hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

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

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

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

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

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

4.6. Nosečnost in dojenje

Zdravilo Ramipril Aurobindo ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4) in je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Če se izkaže, da je bolnica zanosila, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno. Znano je, da zaviralci ACE/antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju pri človeku delujejo toksično na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3, "Predklinični podatki o varnosti"). Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Novorojenčke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba natančno nadzirati glede hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

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. Zato so nevarni v okoliščinah, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev).

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

4.8. Neželeni učinki

Med varnostnimi značilnostmi ramiprila sta dolgotrajen suh kašelj in reakcije zaradi hipotenzije. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem, hiperkaliemija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	redki	Zelo redki	Ni znano
<u>Srčne bolezni</u>		ishemija miokarda, vključno z angino pektoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi			
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>		eozinofilija	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica	vrtočlavica, parestezije, agevzija, disgevzija,	tremor, motnja ravnotežja		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija
<u>Očesne bolezni</u>		motnje vida,	konjunktivitis		

		vključno z zamegljenim vidom			
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>			okvara sluha, tinitus		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, zamašenost nosu			
<u>Bolezni prebavil</u>	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 trebuha, vključno z gastritisom, zaprtje, suha usta	glositis		aftozni stomatitis
<u>Bolezni sečil</u>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi			
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	izpuščaj, zlasti makulo-papulozni	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
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	mišični spazmi, mialgija	artralgija			

<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	zvišanje kalija v krvi	anoreksija, zmanjšanje teka,			znižanje natrija v krvi
<u>Žilne bolezni</u>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	zardevanje	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	bolečina v prsih, utrujenost	pireksija	astenija		
<u>Bolezni imunskega sistema</u>					anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, zvišanje protijedrnih protiteles
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>		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)
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>		prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida			ginekomastija
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z zaspanostjo	stanje zmedenosti		motena pozornost

4.9. Preveliko odmerjanje

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic. Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: C09AA05

Mehanizem delovanja

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

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri 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 klinično pomembno. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v ležečem in stoječem položaju, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitvev jemanja ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

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 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

Kardiovaskularna preventiva/zaščita ledvic:

Izvedena je bila preventivna, s placebom kontrolirana študija (študija HOPE), v kateri so ramipril dodali standardnemu zdravljenju več kot 9.200 bolnikov. V študijo so bili vključeni bolniki z večjim tveganjem kardiovaskularne bolezni bodisi po aterotrombotični kardiovaskularni bolezni (anamneza koronarne bolezni, možganske kapi ali bolezni perifernih žil) bodisi s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim dejavnikom tveganja (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, zvišan celotni holesterol, nizek holesterol 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 % interval zaupanja)	Vrednost p
Vsi bolniki	n = 4.645	n = 4.652		
Primarni kombinirani dogodki	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Miokardni infarkt</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70–0,90)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64–0,87)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Možganska kap</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56–0,84)</i>	<i>< 0,001</i>
Sekundarni opazovani dogodki				

<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 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 % IZ [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 zmanjševanje hitrosti glomerularne filtracije (GFR) pri 352 normotenzivnih ali hipertenzivnih bolnikih (starih od 18 do 70 let) z blago (tj. povprečno izločanje beljakovin v urinu > 1 in < 3 g/24 ur) ali hudo proteinurijo (≥ 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 približno 4 ml/min/leto. V skupini z ramiprilom je kombiniran sekundarni opazovani dogodek podvojitve izhodiščne koncentracije kreatinina v serumu in/ali končne odpovedi ledvic (potreba po dializi ali presaditvi ledvice) doseglo 23,1 % bolnikov, v skupini s placebom pa 45,5 % ($p = 0,02$).

Sekundarna preventiva po akutnem miokardnem infarktu

Študija AIRE je vključila več kot 2.000 bolnikov s prehodnimi ali trajnimi kliničnimi znaki srčnega popuščanja po dokumentiranem miokardnem infarktu. Zdravljenje z ramiprilom se je začelo od 3 do 10 dni po akutnem miokardnem infarktu. Študija je pokazala, da je bila umrljivost po povprečno 15 mesecih spremljanja med bolniki, zdravljenimi z ramiprilom 16,9 %, in med bolniki, ki so dobivali placebo 22,6 %. To pomeni absolutno zmanjšanje umrljivosti za 5,7 % in zmanjšanje relativnega tveganja za 27 % (95 % IZ [od 11 do 40 %]).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največja 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 % in ramiprilata približno 56 %.

Presnova

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

Eliminacija

Izločanje presnovkov je predvsem skozi ledvice.

Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat dolgo terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi.

Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata.

Posamičen peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracija ramiprila in njegovega presnovka v materinem mleku. Toda učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek ramiprilata je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

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

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Ugotovljeno je, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodavcih in psih. Študije kronične peroralne uporabe so bile izvedene pri podganah, psih in opicah. Pri 3 živalskih vrstah so odkrili spremembe elektrolitov v plazmi in spremembe krvne slike. Kot izraz farmakodinamskega delovanja ramiprila so pri psih in opicah ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerularnega aparata pri dnevni 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 v času laktacije je pri mladičih povzročila ireverzibilno okvaro ledvic (razširitev ledvičnih mehov) v dnevni odmerkih 50 mg/telesne mase ali več.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete

predgelirani škrob (koruzni)

laktoza monohidrat

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

premreženi natrijev karmelozat (E468)
rdeči železov oksid (E172)
natrijev stearilfumarat

Ramipril Aurobindo 10 mg tablete
predgelirani škrob (koruzni)
laktoza monohidrat
natrijev hidrogenkarbonat (E500)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Ramipril Aurobindo tablete so na voljo v:
pretisnih omotih (poliamid/aluminij/PVC/aluminij)
belem neprozornem vsebniku iz HDPE s polipropilensko navojno zaporko

Velikosti pakiranj:

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete:
pretisni omoti: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 in 500 tablet
HDPE vsebnik: 30 tablet in 1000 tablet

Ramipril Aurobindo 10 mg tablete:
pretisni omoti: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 in 500 tablet
HDPE vsebnik: 30 tablet in 1000 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913
Malta

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

Ramipril Aurobindo 5 mg tablete:

5363-I-643/10 (pakiranje po 28 tablet)
5363-I-644/10 (pakiranje po 30 tablet)
5363-I-645/10 (pakiranje po 100 tablet)

Ramipril Aurobindo 10 mg tablete:

5363-I-646/10 (pakiranje po 28 tablet)
5363-I-647/10 (pakiranje po 30 tablet)
5363-I-648/10 (pakiranje po 100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.10.2009