

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ramicor 5 mg tabletes

Ramicor 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ramicor 5 mg - 1 tablete satur 5 mg ramiprila (*Ramiprilum*).

Ramicor 10 mg - 1 tablete satur 10 mg ramiprila (*Ramiprilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Ramicor 5 mg: iegarenas tabletes ar gaiši rozā plankumiņiem (15 x 6,5 mm) un dalījuma līniju vienā pusē. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

Ramicor 10 mg: iegarenas, baltas līdz dzeltenīgi baltas tabletes (15 x 6,5 mm) ar dalījuma līniju vienā pusē. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Hipertensijas ārstēšana.
- Sirds – asinsvadu sistēmas slimību profilakse: lai samazinātu saslimstību ar sirds – asinsvadu sistēmas slimībām un to izraisīto mirstību pacientiem ar:
 - o simptomātiskām aterosklerotiskām sirds – asinsvadu sistēmas slimībām (ja anamnēzē ir koronārā sirds slimība, insults vai perifēro asinsvadu slimības) vai
 - o diabētu kopā ar vismaz vienu sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktoru (skatīt apakšpunktu 5.1).
- Nieru slimību ārstēšana:
 - o diabētiskas glomerulāras nefropātijas sākumstadija, kas definēta kā mikroalbuminūrijas esamība,
 - o izteikta glomerulāra nefropātija, kas definēta kā makroproteinūrija pacientiem ar vismaz vienu sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktoru (skatīt apakšpunktu 5.1),
 - o izteikta glomerulāra ne-diabētiska nefropātija, kas definēta kā makroproteinūrija ≥ 3 dienā (skatīt apakšpunktu 5.1).
- Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.
- Sekundāra profilakse pēc akūta miokarda infarkta: mirstības samazināšana pēc miokarda infarkta akūtās fāzes pacientiem ar klīniskiem sirds mazspējas simptomiem, ārstēšanu sākot vairāk nekā 48 stundas pēc akūta miokarda infarkta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ramicor ieteicams lietot katru dienu vienā un tai pašā laikā.

Ramicor var ieņemt pirms ēšanas, ēšanas laikā vai pēc ēšanas, jo uzturs tā biopieejamību neietekmē (skatīt apakšpunktu 5.2). Ramicor ir jāieņem, uzdzerot šķidrumu. To nav atļauts sakošļāt vai sasmalcināt.

Pieaugušie

Pacienti, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem

Pēc Ramicor lietošanas sākuma ir iespējama hipotensija. Tā ir vairāk iespējama pacientiem, kurus vienlaikus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem. Tādēļ ir jāievēro piesardzība, jo šiem pacientiem ir iespējams cirkulējošā tilpuma un/vai sāļu deficīts organismā. Ja iespējams, 2 - 3 dienas pirms Ramicor lietošanas sākuma diurētisko līdzekļu lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem ar hipertensiju, kuri nav pārtraukuši diurētisko līdzekļu lietošanu, Ramicor lietošana ir jāsāk ar 1,25 mg devu. Jākontrolē nieru darbība un kālija jonu koncentrācija serumā. Nākamās Ramicor devas ir jāpielāgo atbilstoši mērķa asinsspiedienam.

Hipertensija

Deva ir jāpielāgo individuāli, atbilstoši pacienta stāvoklim (skatīt apakšpunktu 4.4) un asinsspiediena kontrolei.

Ramicor var lietot monoterapijas veidā vai kombinācijās ar citu grupu zālēm pret hipertensiju.

Sācumdeva

Ramicor lietošana ir jāsāk pakāpeniski un ieteicamā sācumdeva ir 2,5 mg dienā.

Pacientiem ar izteiktu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivāciju pēc pirmās devas ir iespējams pārāk izteikts asinsspiediena kritums. Šādiem pacientiem ieteicamā sācumdeva ir 1,25 mg un ārstēšana ir jāsāk medicīniskas uzraudzības apstākļos (skatīt apakšpunktu 4.4).

Devas pielāgošana un balstdeva

Šo devu ar 2 - 4 nedēļu intervālu var dubultot, lai pakāpeniski tiktu sasniegts mērķa asinsspiediens. Maksimālā pieļaujamā Ramicor deva ir 10 mg dienā. Parasti deva ir jāieņem vienu reizi dienā.

Sirds – asinsvadu sistēmas slimību profilakse

Sācumdeva

Ieteicamā Ramicor sācumdeva ir 2,5 mg vienu reizi dienā.

Devas pielāgošana un balstdeva

Atkarīgi no tā, kā pacients panes aktīvo vielu, šī deva ir pakāpeniski jāpalielina. Šo devu ir ieteicams dubultot pēc 1 vai 2 nedēļas ilgas ārstēšanas un vēl pēc 2 - 3 nedēļām, lai tā tiktu palielināta līdz mērķa balstdevai – 10 mg Ramicor vienu reizi dienā.

Skatīt arī devas pacientiem, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem (iepriekš).

Nieru slimību ārstēšana

Pacientiem ar diabētu un mikroalbuminūriju:

Sācumdeva:

Ieteicamā Ramicor sācumdeva ir 1,25 mg vienu reizi dienā.

Devas pielāgošana un balstdeva

Atkarīgi no tā, kā pacients panes aktīvo vielu, šī deva vēlāk ir pakāpeniski jāpalielina. Pēc 2 nedēļām šo vienu reizi dienā lietojamo devu ir ieteicams dubultot līdz 2,5 mg, bet pēc nākamajām 2 nedēļām – līdz 5 mg.

Pacientiem ar diabētu un vismaz vienu citu sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktoru

Sācumdeva:

Ieteicamā Ramicor sācumdeva ir 2,5 mg vienu reizi dienā.

Devas pielāgošana un balstdeva

Atkarīgi no tā, kā pacients panes aktīvo vielu, šī deva vēlāk ir pakāpeniski jāpalielina. Pēc 1 vai 2 nedēļām ir ieteicams dienas devu dubultot līdz 5 mg Ramicor, bet vēl pēc 2 - 3 nedēļām – līdz 10 mg Ramicor. Dienas devas mērķa lielums ir 10 mg.

Pacientiem ar ne-diabētisku nefropātiju, kas definēta kā makroproteinūrija ≥ 3 g dienā

Sācumdeva:

Ieteicamā sācumdeva ir 1,25 mg Ramicor vienu reizi dienā.

Devas pielāgošana un balstdeva

Atkarīgi no tā, kā pacients panes aktīvo vielu, vēlāk šī deva ir jāpalielina. Pēc 2 nedēļām šo vienu reizi dienā lietojamo devu ieteicams dubultot līdz 2,5 mg, bet pēc nākamajām 2 nedēļām – līdz 5 mg.

Simptomātiska sirds mazspēja

Sācumdeva

Pacientiem, kuru stāvoklis ir stabilizēts, ārstējot ar diurētiskajiem līdzekļiem, ieteicamā sācumdeva ir 1,25 mg dienā.

Devas pielāgošana un balstdeva

Ramicor deva ir pakāpeniski jāpalielina, to katru nedēļu vai pēc katrām 2 nedēļām dubultojot līdz maksimālajai devai – 10 mg. Ir lietderīgi devu ieņemt 2 reizēs.

Sekundāra profilakse pēc akūta miokarda infarkta ar sirds mazspēju

Sācumdeva

48 stundas pēc miokarda infarkta klīniski un hemodinamiski stabiliem pacientiem sācumdeva, kas jālieto 2 - 3 dienas, ir 2,5 mg divas reizes dienā. Ja pacients šo 2,5 mg sācumdevu nepanes, 2 dienas pirms devas palielināšanas līdz 2,5 mg un 5 mg divas reizes dienā ir jālieto pa 1,25 mg divas reizes dienā. Ja devu nav iespējams palielināt līdz 2,5 mg divas reizes dienā, terapija ir jāpārtrauc.

Skatīt arī devas pacientiem, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem (iepriekš).

Devas pielāgošana un balstdeva

Šo dienas devu vēlāk palielina, ar 1 - 3 dienu intervālu dubultojot līdz mērķa balstdevai – 5 mg divas reizes dienā. Gadījumos, kad tas ir iespējams, šī balstdeva ir jāsadala un jāieņem 2 reizēs. Ja devu nav iespējams palielināt līdz 2,5 mg divas reizes dienā, terapija ir jāpārtrauc. Joprojām trūkst pietiekamas pieredzes par pacientu ārstēšanu gadījumos, kad tūlīt pēc miokarda infarkta pacientam ir smaga sirds mazspēja (IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas). Ja ir pieņemts lēmums par šādu pacientu ārstēšanu, to ir ieteicams sākt ar 1,25 mg vienu reizi dienā un ievērojot īpašu piesardzību visos gadījumos, kad tiek palielināta deva.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva ir jānosaka, pamatojoties uz kreatinīna klīrensa ātrumu (skatīt apakšpunktu 5.2):

- ja kreatinīna klīrensa ātrums ir vismaz 60 ml/min, sākumdevas (2,5 mg dienā) korekcija nav nepieciešama; maksimālā dienas deva ir 10 mg;
- ja kreatinīna klīrensa ātrums ir 30 – 60 ml/min, sākumdevas (2,5 mg dienā) korekcija nav nepieciešama; maksimālā dienas deva ir 5 mg;
- ja kreatinīna klīrensa ātrums ir 10 – 30 ml/min, sākumdeva ir 1,25 mg dienā, bet maksimālā dienas deva 5 mg;
- pacientiem ar hipertensiju, kuriem veic hemodialīzi: ramiprils ir nedaudz dializējams. Sākumdeva ir 1,25 mg dienā, bet maksimālā dienas deva 5 mg. Šīs zāles ir jālieto dažas stundas pēc hemodialīzes.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 5.2)

Pacientu, kuriem ir aknu darbības traucējumi, ārstēšana ar Ramicor jāsāk tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā un maksimālā Ramicor dienas deva ir 2,5 mg.

Gados vecāki pacienti

Sākumdevai ir jābūt mazākai un vēlāk deva ir jāpalielina vēl pakāpeniskāk, jo pastāv palielināta nevēlamu blakusparādību iespēja (īpaši ļoti veciem un novājinātiem pacientiem). Jāapsver mazāka ramiprila sākumdeva – 1,25 mg.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Ramicor nav ieteicams, jo nav pietiekamu datu par lietošanas drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām vai kādu citu AKE (angiotenzīnu konvertējošā enzīma) inhibitoru (skatīt apakšpunktu 6.1)
- Angioneirotiska tūska (pārmantota, idiopātiska vai agrākas AKE vai AIIRA lietošanas izraisīta angioneirotiska tūska) anamnēzē
- Ekstrakorporāla terapija, kas rada asins saskari ar negatīvi lādētām virsmām (skatīt apakšpunktu 4.5)
- Nozīmīga bilaterāla nieru artēriju stenoze vai unilaterāla (vienīgās nieres gadījumā) nieru artēriju stenoze
- Grūtniecības 2. un 3. trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6)
- Ramiprilu nav atļauts lietot pacientiem ar hipotensiju vai hemodinamiski nestabiliem stāvokļiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpašas populācijas

Grūtniecība: Grūtniecības laikā sākt ārstēšanu ar AKE inhibitoriem (piemēram, ramiprilu) vai angiotenzīna II antagonistiem (AIIRA) nav atļauts. Ja vien ārstēšanu ar AKE inhibitoriem/AIIRA neuzskata par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāpāriet uz alternatīviem līdzekļiem pret hipertensiju ar pierādītu drošības profilu grūtniecības laikā. Konstatējot grūtniecības iestāšanos, ārstēšana ar AKE inhibitoriem/AIIRA ir nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk piemērota alternatīva veida ārstēšana (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6)

o Īpašam hipotensijas riskam pakļauti pacienti

- Pacienti ar izteiktu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivāciju

Pacienti ar izteiktu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivāciju sakarā ar AKE aktivitātes nomākumu ir pakļauti akūta ievērojama asinsspiediena krituma un nieru darbības pasliktināšanās riskam (jo īpaši gadījumos, kad AKE inhibitoru vai vienlaicīgi ordinētu diurētisku līdzekli lieto pirmo reizi vai kad pirmo reizi palielina to devu).

Nozīmīga renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivācija ir paredzama un medicīniska kontrole, tostarp arī asinsspiediena kontrole, ir nepieciešama, piemēram:

- pacientiem ar smagu hipertensiju;
- pacientiem ar dekompensētu sastrēguma sirds mazspēju;
- pacientiem ar hemodinamiski nozīmīgiem sirds kreisā kambara ieplūdes un izplūdes; traucējumiem (piemēram, aortas vai mitrālā vārstuļa stenozi);
- pacientiem ar vienpusēju nieres artērijas stenozi un otru funkcionējošu nieri;
- pacientiem ar esošu vai iespējamu šķidruma vai sāļu deficītu organismā (tostarp arī pacientiem, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem);
- pacientiem ar aknu cirozi un/vai ascītu;
- pacientiem, kuriem veic plašas operācijas vai anestēziju ar hipotensiju izraisošiem preparātiem.

Parasti organisma dehidratāciju, hipovolēmiju vai sāļu deficītu ir ieteicams koriģēt pirms terapijas sākuma (tomēr gadījumos, kad šādas korektīvas darbības veic pacientiem ar sirds mazspēju, to sniegtais ieguvums ir rūpīgi jāsalīdzina ar tilpuma pārslodzes radīto risku).

-Pārejoša vai paliekoša sirds mazspēja pēc MI

-Pacienti, kuri akūtas hipotensijas gadījumā ir pakļauti sirds vai smadzeņu išēmijas riskam
Ārstēšanas sākuma fāzē ir nepieciešama īpaša medicīniska uzraudzība.

o Gados vecāki pacienti
Skatīt apakšpunktu 4.2.

Kirurģiskās operācijas

Gadījumos, kad tas ir iespējams, vienu dienu pirms operācijas angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, piemēram, ramiprila lietošana ir jāpārtrauc.

Nieru darbības kontrole

Pirms terapijas, kā arī tās laikā ir jāvērtē pacienta nieru darbība un jāpielāgo deva (jo īpaši pirmajās ārstēšanas nedēļās). Īpaši rūpīga kontrole ir nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2). Pastāv nieru darbības traucējumu risks (jo īpaši pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju vai pēc nieru transplantācijas).

Angioneirotiska tūska

Ar AKE inhibitoriem, tostarp ar ramiprilu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta angioneirotiska tūska (skatīt apakšpunktu 4.8).

Angioneirotiskas tūskas gadījumā Ramicor lietošana ir jāpārtrauc.

Nekavējoties ir jāordinē pirmās palīdzības pasākumi. Pacients vismaz 12 – 24 stundas ir jānovēro un jāizraksta tikai pēc tam, kad simptomi ir pilnīgi izzuduši. Ar AKE inhibitoriem, tostarp ar Ramicor ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta angioneirotiska zarnu tūska (skatīt apakšpunktu 4.8). Šādiem pacientiem ir bijušas sāpes vēderā (kopā ar sliktu dūšas vai vemšanu vai bez šīm parādībām).

Anafilaktiskas reakcijas desensibilizācijas laikā

AKE aktivitātes nomākuma apstākļos palielinās anafilaktisku un anafilaksijai līdzīgu reakciju pret insektu indi un citiem alergēniem iespēja un smaguma pakāpe. Pirms desensibilizācijas ir jāapsver iespēja Ramicor lietošanu uz laiku pārtraukt.

Hiperkaliēmija

Dažiem ar AKE inhibitoriem, tostarp ar Ramicor ārstētajiem pacientiem ir novērota hiperkaliēmija. Hiperkaliēmijas riskam ir pakļauti pacienti ar nieru nepietiekamību, pacienti pēc 70 gadu vecuma un/vai pacienti ar nekontrolētu cukura diabētu, pacienti, kuri lieto kālija sāļus, kāliju aizturošos diurētiskos līdzekļus un citas aktīvās vielas, kuras plazmā palielina kālija jonu koncentrāciju, kā arī pacienti ar tādiem stāvokļiem kā, piemēram, organisma dehidratāciju, akūtu sirds dekompensāciju vai metabolisku acidozi. Ja iepriekš minēto preparātu lietošanu uzskata par piemērotu, ieteicams regulāri kontrolēt kālija jonu koncentrāciju serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Neitropēnija/agranulocitoze

Retos gadījumos ir novērota neitropēnija/agranulocitoze, kā arī trombocitopēnija un anēmija. Ir aprakstīts arī kaulu smadzeņu darbības nomākums. Lai varētu konstatēt iespējamu leukopēniju, ieteicams kontrolēt balto asins šūnu skaitu. Biežāka kontrole ir ieteicama ārstēšanas sākumā, kā arī pacientiem ar traucētu nieru darbību vai vienlaicīgām kollagēnām slimībām (piemēram, sarkano vilkēdi vai sklerodermiju), kā arī viesiem pacientiem, kurus ārstē ar zālēm, kas var izraisīt asinsainas izmaiņas (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Etniskās atšķirības

Melnādainiem pacientiem AKE inhibitori angioneirotisku tūsku izraisa biežāk nekā citas ādas krāsas pacientiem. Tāpat kā citu AKE inhibitoru lietošanas gadījumā, melnādainiem pacientiem ramiprila asinsspiedienu pazeminošā iedarbība var būt vājāka nekā citas ādas krāsas pacientiem. Iespējams, ka tas ir tādēļ, ka hipertensija vairāk ir izplatīta melnādaino pacientu populācijā ar zemu renīna koncentrāciju.

Klepus

AKE inhibitoru lietošanas laikā ir aprakstīts klepus. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pēc ārstēšanas beigām izzūd. Nosakot klepus diferenciāldiagnozi, var apsvērt AKE inhibitoru lietošanas izraisīta klepus iespēju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindicētas kombinācijas

Ekstrakorporālas terapijas veidi, kas rada asins saskari ar negatīvi lādētām virsmām, piemēram, dialīze vai hemofiltrācija ar noteiktām augstas caurlaidības membrānām (piemēram, poliakrilnitrila membrānām) un zema blīvuma lipoproteīnu aferēze ar dekstrāna sulfātu, jo palielinās smagu anafilaktoīdu reakciju risks (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja šāda terapija ir nepieciešama, jāapsver iespēja izmantot cita veida dialīzes membrānas vai citas grupas līdzekļus pret hipertensiju.

Piesardzība lietošanā

Kālija sāļi, heparīns, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi un citas aktīvās vielas, kuras plazmā palielina kālija jonu koncentrāciju (tostarp arī angiotenzīna II antagonisti, trimetoprims, takrolīms, ciklosporīni): Ir iespējama hiperkaliēmija, tādēļ rūpīgi jākontrolē kālija jonu koncentrācija serumā.

Līdzekļi pret hipertensiju (piemēram, diurētiskie līdzekļi) un citas vielas, kuras var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, nitrāti, tricikliskie antidepresanti, anestēzijas līdzekļi, akūta alkoholisko dzērienu lietošana, baklofēns, alfuzosīns, doksazosīns, prazosīns, tamsulozīns, terazosīns): paredzama hipotensijas riska palielināšanās (skatīt apakšpunktu 4.2 „Pacienti, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem”).

Vazopresorie simpatomimētiskie līdzekļi un citas vielas (piemēram, izoproterenols, dobutamīns, dopamīns, epinefrīns), kas var vājināt Ramicor iedarbību pret hipertensiju: ieteicama asinsspiediena kontrole.

Allopurinols, imūnās sistēmas darbību nomācošie līdzekļi, kortikosteroīdi, prokaīnamīds, citostatiskie līdzekļi un citas vielas, kuras var izmainīt asins šūnu skaitu: palielināta hematoloģisku

reakciju iespēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Litija sāļi: AKE inhibitori var samazināt litija jonu ekskrēciju un tādējādi var palielināties litija preparātu toksicitāte. Jākontrolē litija jonu koncentrācija.

Līdzekļi pret diabētu, tostarp arī insulīns: iespējamās reakcijas ar hipoglikēmiju. Ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju asinīs.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un acetilsalicilskābe: paredzama vājāka Ramicor iedarbība pret hipertensiju. Turklāt vienlaicīga AKE inhibitoru un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās un kaliēmijas palielināšanās risku.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecības 1. trimestra laikā Ramicor nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4) un ir kontrindicēts grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Epidemioloģisko pētījumu laikā iegūtie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbības grūtniecības 1. trimestra laikā nav pārliecinoši, tomēr nelielu riska palielināšanos izslēgt nav iespējams. Ja vien turpmāku ārstēšanu ar AKE inhibitoriem neuzskata par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāpāriet uz alternatīviem līdzekļiem pret hipertensiju ar pierādītu drošības profilu grūtniecības laikā. Konstatējot grūtniecības iestāšanos, ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk piemērota alternatīva veida ārstēšana. Zināms, ka AKE inhibitoru/angiotenzīna II receptoru antagonistu (AIIRA) iedarbība grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā izraisa toksisku ietekmi uz cilvēka augli (novēro nieru darbības pasliktināšanos, oligohidramniju un kavētu galvaskausa pārkaulošanos) un jaundzimušo (novēro nieru mazspēju, hipotensiju un hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3 „Preklīniskie dati par drošību”). Ja auglis, sākot ar grūtniecības 2. trimestri, ir bijis pakļauts AKE inhibitoru iedarbībai, ieteicams veikt ultrasonogrāfiskus nieru darbības un galvaskausa izmeklējumus. Jaundzimušie, kuru mātes ir lietojušas AKE inhibitorus, ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz hipotensiju, oligūriju un hiperkaliēmiju (skatīt arī apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Tā kā pieejamā informācija par ramiprila lietošanu zīdīšanas perioda laikā ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 5.2), ramiprils nav ieteicams un ir ieteicams izvēlēties alternatīvu ārstēšanas veidu ar pierādītu drošības profilu zīdīšanas laikā (jo īpaši – zīdot jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas blakusparādības (piemēram, asinsspiediena pazemināšanās simptomi kā reibonis) var traucēt pacienta spēju koncentrēties un reaģēt, tādējādi radot risku situācijās, kurās šīm spējām ir īpaša nozīme (piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus). Minētais īpaši ir iespējams ārstēšanas sākumā vai pārejot no citu preparātu lietošanas. Pēc pirmās devas vai pēc devas palielināšanas dažas stundas nav ieteicams vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības informācija par ramiprila liecina par nepārejošu sausu klepu un hipotensijas izraisītām reakcijām. Smagas nevēlamās blakusparādības ir angioneirotiska tūska, hiperkaliēmija, nieru vai aknu darbības traucējumi, pankreatīts un neitropēnija/agranulocitoze.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādus apzīmējumus: Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Sistēmas orgānu grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>		Miokarda išēmija, tostarp arī stenokardija vai miokarda infarkts, tahikardija, aritmija, sirdsklauves, perifēra tūska			
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>		Eozinofīlija	Balto asins šūnu skaita samazināšanās (tostarp arī neitropēnija vai agranulocitoze), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, trombocītu skaita samazināšanās		Kaulu smadzeņu mazspēja, pancitopēnija, hemolītiska anēmija
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Galvassāpes, reiboņi	Vertigo, parestēzijas, agēzija, disgēzija	Trīce, ķermeņa līdzsvara traucējumi		Smadzeņu išēmija, tostarp arī išēmisks insults un pārejošas išēmijas lēkmes, psihomotoro spēju traucējumi, dedzināšanas sajūta, parosmija
<u>Acu bojājumi</u>		Redzes traucējumi, tostarp arī neskaidra redze	Konjunktivīts		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>			Dzirdes traucējumi, troksnis ausīs		
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>	Neproductīvs kairinošs klepus, bronhīts, sinusīts, elpas trūkums	Bronhu spazmas, tostarp arī astmas saasinājumi un deguna aizlikums			

<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	Iekaisumi kuņģa-zarnu traktā, gremošanas traucējumi, diskomforta sajūta vēderā, dispepsija, caureja, slikta dūša, vemšana	Pankreatīts (AKE inhibitoru lietošanas laikā letāls iznākums ir aprakstīts ārkārtējos izņēmuma gadījumos), aizkuņģa dziedzera enzīmu aktivitātes palielināšanās, angioneirotiska tievo zarnu tūska, sāpes vēdera augšdaļā, tostarp arī gastrīts, aizcietējumi un sausums mutē	Glosīts		Aftozs, stomatīts
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>		Nieru darbības traucējumi, tostarp arī akūta nieru mazspēja, urīna sekrēcijas palielināšanās, jau iepriekš esošas proteinūrijas saasināšanās, paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs, paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs			
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	Izsitumi (jo īpaši makulopapulāri)	Angioneirotiska tūska; ārkārtējos izņēmuma gadījumos angioneirotiskas tūskas izraisīts elpceļu aizsprostojums ir izraisījis nāves iestāšanos; nieze, hiperhidroze	Eksfoliatīvs, dermatīts, nātrene, nagu atslāpošanās	Fotosensibilizācijas reakcijas	Toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa – Džonsona sindroms, multiformā eritēma, pemfigus, psoriāzes saasināšanās, psoriāzei līdzīgs dermatīts, pemfigam vai ēdei līdzīga

					eksantēma vai enantēma, matu izkrišana
<u>Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>	Muskuļu krampji, muskuļu sāpes	Locītavu sāpes			
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>	Paaugstināta kālija jonu koncentrācija asinīs	Anoreksija, vājāka ēstgriba			Pazemināta nātrijs jonu koncentrācija asinīs
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>	Hipotensija, ortostatiska asinsspiediena pazemināšanās, sinkopes	Karstuma viļņi	Asinsvadu stenoze, hipoperfūzija, vaskulīts		Reino sindroms
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	Sāpes krūšu kurvī, nespēks	Pireksija	Astēnija		
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>					Anafilaktiskas vai anafilaksijai līdzīgas reakcijas, palielināts antinukleāro antivielu daudzums
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>		Paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte un/vai palielināta bilirubīna konjugātu koncentrācija	Holestātiska dzelte, aknu šūnu bojājumi		Akūta aknu mazspēja, holestātisks vai citolītisks hepatīts (ļoti retos izņēmuma gadījumos ir aprakstīts letāls iznākums).
<u>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</u>		Pārejoša erektila disfunkcija, samazināta dzimumtieksme			Ginekomastija
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, satraukums, nervozitāte, nemiers, miega traucējumi, tostarp arī miegainība	Apjukuma stāvoklis		Uzmanības traucējumi

4.9 Pārdozēšana

Ar AKE inhibitoru pārdozēšanu saistītie simptomi var izpausties kā pārmērīga perifēra vazodilatācija (ar izteiktu hipotensiju, šoku), bradikardija, elektrolītu līdzsvara traucējumi un nieru mazspēja. Pacients ir rūpīgi jākontrolē un terapijai ir jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ieteicamie pasākumi ir primāra detoksikācija (kuņģa skalošana, adsorbentu lietošana) un hemodinamikas atjaunošanas pasākumi, tostarp arī $\alpha 1$ adrenerģisko agonistu vai angiotenzīna II (angiotenzinamīda) lietošana. Hemodialīze ramiprila aktīvo metabolītu ramiprilātu no vispārējās asinsrites izvada vāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nekombinēti AKE inhibitori, ATĶ kods: C09AA05

Darbības mehānisms

Zāļu pamatformas ramiprila aktīvais metabolīts ramiprilāts inhibē enzīmu dipeptidilkarboksipeptidāzi I (sinonīmi: angiotenzīnu konvertējošais enzīms; kinīnāze II). Plazmā un audos šis ferments katalizē angiotenzīna I pārveidošanos par aktīvu asinsvadu sašaurinošu vielu angiotenzīnu II, kā arī aktīvā vazodilatatora bradikinīna noārdīšanos. Samazināta angiotenzīna II veidošanās un bradikinīna noārdīšanās inhibīcija izraisa vazodilatāciju. Tā kā angiotenzīns II stimulē arī aldosterona atbrīvošanos, ramiprilāts izraisa aldosterona sekrēcijas samazināšanos. Vidējā atbildreakcija uz AKE inhibitoru monoterapiju bija zemāka melnās rases (Āfrikas-Karību) pacientiem ar hipertensiju (parasti šai populācijai ir hipertensija ar zemu renīna līmeni), salīdzinot ar citu rasu pacientiem.

Farmakodinamiskās īpašības

Iedarbība pret hipertensiju:

Ramiprila lietošana izraisa izteiktu perifēro artēriju pretestības samazināšanos. Parasti nerodas lielas plazmas plūsmas nierēs un glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņas. Ramiprila lietošana pacientiem ar hipertensiju izraisa asinsspiediena pazemināšanos gulus un stāvus stāvoklī bez kompensējošas sirds darbības ātruma palielināšanās. Vairumam pacientu antihipertensīvās darbības efekts rodas 1 – 2 stundas pēc perorālas vienreizējas devas lietošanas. Maksimālais efekts parasti rodas 3 – 6 stundas pēc vienreizējas perorālas devas lietošanas. Antihipertensīvais efekts pēc vienreizējas devas lietošanas parasti ilgst 24 stundas. Maksimālā antihipertensīvā ietekme ilgstošas ramiprila terapijas laikā parasti parādās pēc 3 – 4 nedēļām. Pierādīts, ka ilgstošas terapijas laikā antihipertensīvais darbības efekts saglabājas 2 gadus. Pēkšņa ramiprila lietošanas pārtraukšana nerada strauju un izteiktu atsitiena asinsspiediena palielināšanos.

Sirds mazspēja:

Papildus konvencionālajai ārstēšanai ar diurētiskajiem līdzekļiem un sirds glikozīdiem (pēc izvēles), ir pierādīts, ka ramiprils ir efektīvs pacientiem ar II – IV pakāpes veikspēju (pēc Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikācijas). Šim preparātam ir raksturīga labvēlīga ietekme uz sirds hemodinamiku (tas pazemina sirds kreisā un labā kambara pildījuma spiedienu, samazina kopējo perifēro asinsvadu pretestību, palielina sirds minūtes tilpumu un uzlabo sirds indeksu). Preparāts arī samazina neiroendokrīnās sistēmas aktivāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Sirds – asinsvadu sistēmas/nieru aizsardzība

Ir veikts ar placebo kontrolēts profilaktiskas ārstēšanas pētījums (pētījums HOPE). Šī pētījuma laikā ar ramiprilu tika papildināta vairāk nekā 9200 pacientiem ordinētās standarta terapijas shēma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar paaugstinātu sirds – asinsvadu slimību risku pēc aterotrombotiskām sirds – asinsvadu sistēmas slimībām (koronāro sirds slimību, insultu vai perifēro asinsvadu slimību anamnēzē) vai cukura diabēta slimnieki ar vismaz vienu papildu riska faktoru (dokumentētu

mikroalbuminūriju, hipertensiju, paaugstinātu kopējā holesterīna koncentrāciju, zemu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna koncentrāciju vai smēķēšanu). Šī pētījuma rezultāti pierādīja, ka ramiprils statistiski nozīmīgi samazina miokarda infarkta, kā arī sirds – asinsvadu sistēmas slimību un insulta izraisītu nāves gadījumu biežumu (atsevišķi un kopā) (primārie apvienotie rezultāti).

Pētījums HOPE: galvenie rezultāti

	Ramiprils	Placebo	Relatīvais risks (95% ticamības intervālā)	p vērtība
	%	%		
Visi pacienti	N = 4,645	N = 4,652		
Primārie apvienotie rezultāti	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	< 0.001
<i>Miokarda infarkts</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	< 0.001
<i>Sirds – asinsvadu slimību izraisīta nāve</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	< 0.001
<i>Insults</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	< 0.001
Sekundārie rezultāti				
<i>Jebkāda iemesla izraisīta nāve</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Revaskularizācijas nepieciešamība</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Hospitalizācija sirds mazspējas dēļ</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Ar diabētu saistītas komplikācijas</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Pētījuma MICRO-HOPE (iepriekš minētā pētījuma HOPE apakšpētījuma) laikā tika pētīta ietekme, ko 3577 normotensīviem vai hipertensīviem pacientiem no 55 gadu vecuma (bez maksimālā vecuma ierobežojuma) galvenokārt ar 2. tipa diabētu (un vismaz vēl vienu SAS riska faktoru) izraisa izmantotās terapijas shēmas papildinājums ar 10 mg ramiprila salīdzinājumā ar placebo.

Primārās analīzes rezultāti pierādīja, ka 117 (6,5 %) pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma ramiprilu, un 149 (8,4 %) dalībniekiem, kuri saņēma placebo, attīstījās simptomātiska nefropātija. Tas atbilst 24 % RRA (95 % TI [3-40], $p = 0,027$).

Randomizētā, daudzcentru dubultmaskētā, paralēlu grupu un ar placebo kontrolētā pētījumā REIN, kura mērķis bija novērtēt ramiprila terapijas ietekmi uz glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) samazināšanos 352 normotensīviem vai hipertensīviem 18 – 70 gadus veciem pacientiem ar hroniskas, ne-diabētiskas nefropātijas izraisītu vieglu (t. i., vidējā proteīnu ekskrecija ar urīnu > 1 un < 3 g/24 h) vai smagu proteīnūriju (≥ 3 g/24 h). Abas populācijas tika grupētas prospektīvi.

Galvenie par pacientiem ar vissmagāko proteīnūriju iegūtie analīzes rezultāti (sakarā ar ieguvumu ramiprila grupā grupēšana tika pārtraukta priekšlaicīgi) pierādīja, ka vidējais GFĀ samazinājums mēneša laikā ramiprila grupā bija mazāks nekā placebo grupā: 0,54 (0,66) salīdzinājumā ar -0,88 (1,03) ml/min mēnesī, $p = 0,038$. Tādējādi atšķirība starp grupām bija 0,34 [0,03-0,65] mēnesī un aptuveni 4 ml/min gadā. Ramiprila grupā apvienoto sekundāro rezultātu (sākotnējās kreatinīna koncentrācijas serumā dubultošanās vai nieru slimību terminālā fāzē jeb NSTF) sasniedza 23,1 % pacientu pret 45,5 % placebo grupā ($p = 0,02$).

Sekundāra profilakse pēc akūta miokarda infarkta

AIRE pētījumā tika iekļauti vairāk nekā 2000 pacienti ar pārejošām/stabilām klīniskām sirds

mazspējas pazīmēm un dokumentētu miokarda infarktu. Ārstēšana ar ramiprilu tika sākta 3 - 10 dienas pēc akūta miokarda infarkta. Pētījuma laikā tika pierādīts, ka pēc vidēji 15 mēnešus ilga novērojumu perioda mirstība starp ar ramiprilu ārstētajiem pacientiem bija 16,9 %, bet starp pacientiem, kuri saņēma placebo, tā bija 22,6 %. Tas nozīmē, ka absolūtā mirstība samazinās par 5,7 %, bet relatīvais risks samazinās par 27 % (95 % TI [11-40 %]).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika un metabolisms

Absorbcija

Pēc perorālas lietošanas ramiprils ātri absorbējas no kuņģa – zarnu trakta: ramiprila augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta vienas stundas laikā. Ievērojot no urīna izdalīto vielas daudzumu, absorbcijas pakāpe ir vismaz 56 % un to nozīmīgi neietekmē uztura klātbūtne kuņģa – zarnu traktā. Pēc perorālas 2,5 mg un 5 mg lielu ramiprila devu ieņemšanas aktīvā metabolīta ramiprilāta biopieejamība ir 45 %. Ramiprila vienīgā aktīvā metabolīta ramiprilāta augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 – 4 stundas pēc ramiprila lietošanas. Pēc parasto ramiprila devu lietošanas vienu reizi dienā stabila ramiprilāta koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 4. ārstēšanas dienā.

Izkliede

Ar seruma proteīniem saistās aptuveni 73 % ramiprila un aptuveni 56 % ramiprilāta.

Metabolisms

Ramiprils gandrīz pilnīgi metabolizējas par ramiprilātu, kā arī diketopiperazīna ēsteri, diketopiperazīnskābi un ramiprila un ramiprilāta glikuronīdiem.

Eliminācija

Metabolītu ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm. Ramiprilāta koncentrācija plazmā samazinās polifāziskā veidā. Sakarā ar tā spēcīgo un piesātināmo saistību ar AKE un tā lēno disociāciju no enzīma, ramiprilātam ir raksturīga ilgstoša terminālā eliminācijas fāze ar ļoti zemu ramiprilāta koncentrāciju plazmā. Pēc atkārtotu 5 – 10 mg lielu ramiprila devu lietošanas vienu reizi dienā efektīvo ramiprilāta koncentrāciju pusperiods ilgst 13 – 17 stundas, bet mazāku, 1,25 – 2,5 mg lielu devu gadījumos tas ir ilgāks. Šī atšķirība ir saistīta ar enzīma piesātināmo spēju piesaistīt ramiprilātu. Vienreizēja perorāla ramiprila deva mātes pienā rada nenosakāmu ramiprila un tā metabolīta koncentrāciju, tomēr vairāku devu lietošanas ietekme nav zināma.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2)

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir samazināta ramiprilāta ekskrēcija caur nierēm, un ramiprilāta renālais klīrenss ir proporcionāli saistīts ar kreatinīna klīrensu. Tas izraisa paaugstinātu ramiprilāta koncentrāciju plazmā, kas samazinās lēnāk nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2)

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem sakarā ar mazāku aknu esterāžu aktivitāti tiek kavēts ramiprila metabolisms par ramiprilātu un šādiem pacientiem palielinās ramiprila koncentrācija plazmā. Tomēr ramiprilāta augstākā koncentrācija šādiem pacientiem neatšķiras no tās, kas novērota cilvēkiem ar normālu aknu darbību.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Konstatēts, ka perorāla ramiprila lietošana grauzējiem un suņiem akūtu toksicitāti neizraisa. Pētījumi par ilgstošu perorālu lietošanu veikti ar žurkām, suņiem un pērtiķiem. 3 sugām ir novērotas pazīmes, kas liecina par elektrolītu līdzsvara izmaiņām plazmā un asinsainas izmaiņām. Kā ramiprila farmakodinamiskās aktivitātes izpausme ir novērota nozīmīga jukstaglomerulārā aparāta palielināšanās suņiem un pērtiķiem, lietojot 250 mg/kg ķermeņa masas un lielākas dienas devas.

Žurkas, suņi un pērtiķi bez kaitīgas ietekmes panesa attiecīgi 2, 2,5 un 8 mg/kg lielas dienas devas. Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām, trušiem un pērtiķiem netika atklātas nekādas teratogēnas īpašības. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm netika traucēta auglība. Ramiprila lietošana žurku mātītēm fetālā periodā un laktācijas periodā izraisīja neatgriezeniskus nieru bojājumus (nieru blāzmas dilatāciju) pēcnācējiem, lietojot 50 mg/kg ķermeņa masas vai lielākas dienas devas. Plašās mutagenitātes pārbaudēs, lietojot vairākas testu sistēmas, netika atklāts, ka ramiprils būtu mutagēns vai genotoksisks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Preželatinizēta (kukurūzas) ciete
izgulsnēts silīcija dioksīds (E551)
glicīna hidrohlorīds (E640)
glicerīna dibehenāts

papildus Ramicor 5 mg: sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5 mg, 10 mg: alumīnija/ZBPE// ZBPE/alumīnija plāksnītes
5 mg, 10 mg: OPA/alumīnija/PE// PE/alumīnija blisteri

Iepakojumā:

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Hexal AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Ramikor 5 mg tabletes: 04-0388

Ramikor 10 mg tabletes: 04-0389

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

02.11.2004.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2010