

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Ampril® 5 mg tableta

Ampril® 10 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 tabletë përmban 5 mg ramipril.

1 tabletë përmban 10 mg ramipril.

Eksipientët me efekt të njohur

	5 mg tableta	10 mg tableta
Laktozë	91,65 mg	183,55 mg

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Tableta

Ampril 5 mg tabletat janë me ngjyrë rozë, të rrafshata, të pambështjellura, tableta ovale.

Ampril 10 mg tabletat janë të bardha deri në pothuajse të bardha, të rrafshata, të pambështjellura, tableta ovale.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hipertensionit:

Parandalimin kardiovaskular: reduktimi i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë kardiovaskulare në pacientët me:

- sëmundje kardiovaskulare aterotrombotike (historia e sëmundjeve koronare të zemrës ose goditjes në tru, ose sëmundje vaskulare periferike), ose
- diabet me të paktën një faktor rreziku kardiovaskular (shih seksionin 5.1).

Trajtimi i sëmundjes renale:

- nefropati diabetike gomerulare fillestare siç përcaktohet nga prania e mikroalbuminurisë.
- nefropati diabetike glomerulare e dukshme siç përcaktohet nga makroproteinuria në pacientët me të paktën një faktor rreziku kardiovaskular (shih seksionin 5.1).
- nefropati jo diabetike glomerulare e dukshme siç përcaktohet nga makroproteinuria ≥ 3 g/ditë (shih seksionin 5.1).

Trajtimi simptomatik i insuficijencës së zemrës.

Parandalimi sekondar pas infarktit akut të miokardit: ulje e vdekshmërisë nga faza akute e infarktit të miokardit në pacientët me shenja klinike të insuficijencës të zemrës, kur fillon > 48 orë pas infarktit akut të miokardit.

4.2 Mënyra dhe metoda e administrimit

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dozimi

Të rriturit

Pacientët diuretik të trajtuar

Hipotensioni mund të ndodhë pas fillimit të terapisë me Ampril, kjo ka më shumë gjasa të ndodhë në pacientët të cilët janë duke u trajtuar njëkohësisht me diuretikë. Prandaj rekomandohet kujdes pasi që këta pacientë mund të vie deri te rënia e vëllimit dhe/ose humbjes së kripës.

Nëse është e mundur, diuretikët duhet të ndërpriten 2-3 ditë para fillimit të terapisë me Ampril (shih seksionin 4.4).

Në pacientët hipertenzivë te cilët nuk është ndërprerë terapia me diuretik, terapia me Ampril duhet të fillohet me një dozë prej 1,25 mg. Funkcioni i veshkave dhe përqëndrimi i kaliumit në serum duhet të monitorohet. Dozat pasuese të Amprilit duhet të rregullohen në përputhje me tensionin e gjakut të dëshiruar.

Hipertensioni

Doza duhet të individualizohet në përputhje me profilin e pacientit (shih seksionin 4.4) dhe kontrollin e tensionit të gjakut.

Ampril mund të përdoret në monoterapi ose në kombinim me klasat e tjera të barnave antihipertensive (shih seksionet 4.3, 4.4, 4.5 dhe 5.1).

Doza fillestare

Ampril duhet të fillojë gradualisht me një dozë fillestare të rekomanduar prej 2,5 mg në ditë.

Pacientët me një aktivitet të fuqishëm të sistemit renin-angiotensin-aldosteron mund të përjetojnë një rënie të tepërt të tensionit të gjakut pas dozës fillestare. Në pacientët e tillë rekomandohet një dozë fillestare prej 1,25 mg dhe fillimi i trajtimit duhet të bëhet nën mbikëqyrje mjekësore (shih seksionin 4.4).

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Doza mund të dyfishohet në interval prej 2-4 javë për të arritur në mënyrë progresive tensionin e gjakut të synuar. Doza maksimale e lejuar e Amprilit është 10 mg në ditë. Zakonisht merret doza një herë në ditë.

Parandalimin kardiovaskular

Doza fillestare

Doza e rekomanduar fillestare është 2,5 mg një herë në ditë Ampril.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Në varësi të tolerabilitetit të pacientit ndaj substancës aktive, doza duhet të rritet gradualisht. Është e rekomanduar për të dyfishuar dozën pas një ose dy javësh të trajtimit dhe pas një tjetër dy deri në tri javë-për të rritur atë deri në dozë të mirëmbajtjes së synuar prej 10 mg Ampril një herë në ditë.

Shih gjithashtu dozimin për pacientët diuretik të trajtuar më sipër.

Trajtimi i sëmundjes renale

Në pacientët me diabet dhe mikroalbuminuri

Doza fillestare

Doza e rekomanduar fillestare është 1,25 mg një herë në ditë Ampril.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Në varësi të tolerabilitetit të pacientëve ndaj substancës aktive, doza duhet të rritet më vonë.

Rekomandohet dyfishimi i dozës e cila merret një herë në ditë prej 2,5 mg pas dy javësh dhe pastaj në 5 mg pas dy javësh të mëtejshme.

Në pacientët me diabet dhe të paktën me një rrezik kardiovaskular

Doza fillestare

Doza e rekomanduar fillestare është 2,5 mg një herë në ditë Ampril.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në varësi të tolerabilitetit të pacientit ndaj substancës aktive, doza duhet të rritet më vonë. Rekomandohet dyfishimi i dozës ditore në 5 mg Ampril pas një ose dy javë dhe pastaj 10 mg Ampril pas një dy apo tre javëve të mëtejshme. Doza ditore e synuar është 10 mg.

Në pacientët me nefropati jo-diabetike të përcaktuara nga makroproteinuria ≥ 3 g/ditë

Doza fillestare

Doza e rekomanduar fillestare është 1,25 mg një herë në ditë Ampril.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Në varësi të tolerabilitetit të pacientit ndaj substancës aktive, doza rritet më vonë.

Rekomandohet dyfishimi i dozës ditore në 2,5 mg pas dy javësh dhe pastaj në 5 mg pas dy javësh të mëtejshme.

Insuficijenca simptomatike e zemrës

Doza fillestare

Në pacientët e stabilizuar me terapi diuretike, doza e rekomanduar fillestare është 1,25 mg në ditë.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Ampril duhet të titrohet duke dyfishuar dozën çdo një deri në dy javë deri në një dozë maksimale ditore prej 10 mg. Dy administrime në ditë janë të preferueshme.

Parandalimi sekondar pas infarktit akut të miokardit dhe me insuficijencë të zemrës

Doza fillestare

Pas 48 orësh, pas infarktit të miokardit në pacient klinikisht dhe hemodinamik stabile, doza fillestare është 2,5 mg dy herë në ditë për tre ditë. Nëse doza fillestare 2,5 mg nuk tolerohet një dozë prej 1,25 mg dy herë në ditë duhet të jepet për dy ditë para se të rritet për 2,5 mg dhe 5 mg dy herë në ditë. Nëse doza nuk mund të rritet në 2,5 mg dy herë në ditë trajtimi duhet të tërhiqet.

Shih gjithashtu dozimin për pacientët diuretik të trajtuar më sipër.

Titrimi dhe doza mirëmbajtëse

Doza ditore gradualisht rritet duke dyfishuar dozën në intervale nga një në tre ditë deri në dozën mirëmbajtëse të synuar prej 5 mg dy herë në ditë.

Doza mirëmbajtëse ndahet në 2 administrime në ditë kur është e mundur.

Nëse doza nuk mund të rritet në 2,5 mg dy herë në ditë duhet trajtimi të tërhiqet. Përvoja e mjaftueshme ende mungon në trajtimin e pacientëve me insuficijencë të rëndë (NYHA IV) të zemrës menjëherë pas infarktit të miokardit. Nëse merret vendimi për të trajtuar këta pacientë, është e rekomandueshme që terapia të fillohet në 1,25 mg një herë në ditë dhe se kujdes të veçantë të ushtrohet në çdo rritje të dozës.

Grupe të veçanta të pacientëve

Pacientët me dëmtim renal

Doza ditore në pacientët me dëmtim të veshkave duhet të bazohet në klirensin e kreatininës (shih seksionin 5.2):

- nëse klirensi i kreatininës është ≥ 60 ml/min, nuk është e nevojshme që të përshtatet doza fillestare (2,5 mg/ditë), doza maksimale ditore është 10 mg;
- nëse klirensi i kreatininës është midis 30 dhe 60 ml/min, nuk është e nevojshme që të përshtatet doza fillestare (2,5 mg/ditë), doza maksimale ditore është 5 mg;
- nëse klirensi i kreatininës është midis 10 dhe 30 ml/min, doza fillestare është 1,25 mg/ditë dhe doza maksimale ditore është 5 mg;
- në pacientët hipertensivë me dijalizë: ramipril dijalizohet pak, doza fillestare është 1,25 mg/ditë dhe doza maksimale ditore është 5 mg, ky bar duhet të administrohet disa orë pasi është kryer hemodializa.

Pacientët me dëmtime hepatike (shih seksionin 5.2)

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në pacientët me dëmtime hepatike, trajtimi me Ampril duhet të iniciohet vetëm nën mbikëqyrje të ngushtë mjekësore dhe doza maksimale ditore është 2,5 mg Ampril.

Të moshuarit

Doza fillestare duhet të jetë më e ulët dhe më pas titrimi i dozimit duhet të jetë më gradual për shkak të fatit të madh të efekteve të padëshirueshme, veçanërisht në pacientët shumë të moshuar dhe të dobët. Një dozë fillestare e reduktuar prej 1,25 ramipril mg duhet të merret parasysh.

Pacientët pediatrik

Nuk është vërtetuar siguria dhe efikasiteti i ramiprilit te fëmijët. Të dhënat aktualisht në dispozicion për Ampril janë përshkruar në seksionet 4.8, 5.1, 5.2 dhe 5.3, por nuk ka rekomandim specifik mbi dozimin.

Metoda e administrimit

Përdorimi oral.

Është e rekomanduar që Ampril të merret çdo ditë në të njëjtën kohë të ditës.

Ampril mund të merret para, me ose pas ushqimit, sepse marrja e ushqimit nuk do të ndryshojë biodisponueshmërinë e tij (shih seksionin 5.2).

Ampril duhet të gjëllitet me lëngje. Nuk duhet të përthepet ose grimcohet.

4.3 Kundërrindikimet

- Mbindjeshmëri në substancën aktive, në ndonjë prej eksipienteve (shih seksionin 6.1), ose në ndonjë ACE inhibitorë tjetër (enzimë e konvertimit angiotenzinë).
- Historia e angioedemës (e trashëguar, idiopatike ose për shkak të angioedemave të mëparshme me ACE inhibitorë ose me barnat AIIRAs).
- Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht (shih seksionin 4.5).
- Stenoza e rëndësishme bilaterale e arteries renale apo stenoze e arteries së veshkës së vetme funksionale.
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionet 4.4 dhe 4.6).
- Ramiprili nuk duhet të përdoret në pacientët me gjendje të paqëndrueshme hipotensive ose hemodinamike.
- Aplikimi i njëkohësishëm i barit Amipril me barnat të cilat përmbajnë aliskiren është i kontrainskuar te pacientët me diabetes mellitus ose me dëmtim të funksionit të veshkave ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).
- Përdorimi i njëkohshëm me terapi me sakubitril/valsartan. Aplikimi i barit Ampril nuk guxon të fillohet të merret pa kaluar 36 orë nga doza e fundit e sakubitrilit/valsartanit (shihni gjithashtu seksionet 4.4 dhe 4.5).

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Grupe të veçanta të pacientëve

Shtatzënia:

ACE inhibitorët siç janë ramipril ose Antagonistët e Receptorëve të Angiotenzinës II (AIIRAs) nuk duhet të fillohen gjatë shtatzënisë. Përveç nëse është vazhduar me terapinë e ACE inhibitorëve/AIIRAs konsiderohet thelbësor, pacientet që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtimeve alternative antihipertensive të cilat kanë krijuar një profil të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia është diagnostikuar, trajtimin me ACE inhibitorë/AIIRAs duhet të ndalet menjëherë, dhe, nëse është e përshtatshme, të fillohet me terapi alternative (shih seksionet 4.3 dhe 4.6).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët në rrezik të veçantë të hipotensionit

Pacientët me aktivizim të fuqishëm të sistemit renin-angiotensin-aldosteron

Pacientët me aktivizim të fuqishëm të sistemit renin-angiotensin-aldosteron janë në rrezik të një rënies akute të theksuar të tensionit të gjakut dhe përkeqësimit të funksionit të veshkave për shkak të ACE inhibitorëve, sidomos kur një ACE inhibitorë ose një diuretik shoqëruet është dhënë për herë të parë ose gjatë rritje së parë të dozës.

Aktivizimi i rëndësishëm i sistemit renin-angiotensin-aldosteron mund të parashikohet dhe është e nevojshme mbikëqyrja mjekësore, duke përfshirë monitorimin e tensionit të gjakut, për shembull në:

- pacientët me hipertension të rëndë,
- pacientët me insuficiencë të dekompenzuar kongjестive të zemrës,
- pacientët me fluks hemodinamik përkatës të ventrikulit të majtë ose pengesë të daljes (p.sh. stenoza e aortës ose valvulave mitrale),
- pacientët me stenoza unilaterale të arteries renale me një funksion të veshkës së dytë,
- pacientët të cilët ekziston humbja e fluideve ose kripës, ose mund të zhvillohet (përfshirë pacientët me diuretik),
- pacientët me cirozë të mëlçisë dhe/ose ascit,
- pacientët që i nënshtrohen një operacioni të madh ose gjatë anestezionit me agjentët që prodhojnë hipotension.

Në përgjithësi, rekomandohet të korrigjohet dehidratimi, hipovolemia ose humbja e kripës para fillimit të trajtimit (në pacientët me infarkt në zemër, megjithatë, një veprim i tillë korrigjues duhet të peshohet me kujdes kundër rrezikut të hipervolemisë).

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ekzistojnë dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit rrit rrezikun nga hipotensioni dhe zvogëlimi i funksionit të veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave). Bllokada e dyfishtë RAAS e kombinuar me përdorimin e ACE inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit prandaj nuk rekomandohet (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokadën e dyfishtë konsiderohet absolutisht e domosdoshme, duhet të zbatohet vetëm nën mbikëqyrje të mjekut specialist dhe me kontroll të kujdesshëm të funksionit të veshkave, elektroliteve dhe tensionit të gjakut.

ACE inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Insuficiencë e zemrës e rastit ose e vazhdueshme pas IM

Pacientët në rrezik të ishemisë kardiake apo cerebrale në rast të hipotensionit akut

Faza fillestare e trajtimit kërkon mbikëqyrje të veçantë mjekësore.

Pacientët e moshuar

Shih seksionin 4.2.

Intervenimet kirurgjike

Është e rekomanduar që trajtimi me inhibitorët ACE të tillë si ramipril të ndërpritet aty ku është e mundur një ditë para operacionit.

Monitorimi i funksionit renal

Funksioni i veshkave duhet të vlerësohet para dhe gjatë trajtimit dhe të rregullohet dozimi sidomos në javët e para të trajtimit. Monitorimi i kujdesshëm është i nevojshëm në pacientët me dëmtim të veshkave (shih seksionin 4.2). Ekziston rreziku i dëmtimit të funksionit të veshkave, sidomos në pacientët me infarkt kongjektiv në zemër ose pas një transplantimi të veshkave.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Angioedema

Angioedema është raportuar në pacientët e trajtuar me ACE inhibitorët përfshirë ramipril (shih seksionin 4.8).

Përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE me barnat sakubitril/valsartan është i kundërlinduar për shkak të rrezikut të shtuar nga angioedema. Trajtimi me sakubitril/valsartan nuk guxon të fillohet pa kaluar 36 orë nga marrja e dozës së fundit të barit ramipril. Trajtimi me barin ramipril nuk guxon të fillohet pa kaluar 36 orë nga doza e fundit e marrë sakubitril/valsartan (shihni seksionet 4.3 dhe 4.5). Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racekadotril, synimi i gjitarëve të inhibitorëve të rapamicinës (mTOR) (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptinë mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. enjtja e rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me ose pa dëmtim respirator), (shihni seksionin 4.5). Duhet patur kujdes gjatë fillimit të racekadotril, inhibitorëve mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin te pacientët të cilët marrin inhibitorë ACE.

Në rast të angioedemës, Ampril duhet të ndërpritet.

Terapia emergjente duhet të fillohet menjëherë. Pacienti duhet të mbahet nën vëzhgim për të paktën 12-24 orë dhe të lirohet pas largimit të plotë të simptomave.

Angioedema intestinale është raportuar në pacientët e trajtuar me ACE inhibitorët përfshirë Ampril (shih seksionin 4.8). Te këta pacientë paraqitet dhimbja e barkut (me ose pa nauze ose të vjella).

Reaksionet anafilaktike gjatë desensibilizimit

Janë rritur gjasat dhe ashpërsia e reaksioneve anafilaktike dhe anafilaktoideve me helm të insekteve dhe alergeneve të tjera nën inhibimin ACE. Një ndërprerje e përkohshme e Amprilit duhet të konsiderohet para desensibilizimit.

Monitorimi i elektroliteve: Hiperkalemi

Inhibitorët ACE mund të shkaktojnë hiperkalemi sepse frenojnë lirimimin e aldosteronit. Pacientët të cilët janë në rrezik nga zhvillimi i hiperkalemisë duke përfshirë ata me insuficiencë të veshkave, moshën (> 70 vjet), diabetin melitus të pakontrolluar ose ata të cilët përdorin kripërat e kaliumit, diuretikët të cilët përmbajnë kalium dhe supstanca të tjera aktive të cilat rritin kaliumin në plazmë (p.sh. heparina, trimetoprim ose ko-trimoksazol gjithashtu të njohura si trimetoprim/sulfametoksazol, posaçërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës), ose gjendjet si dehidratimi, dekompenrimi akut i zemrës, acidoza metabolike. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes te pacientët të cilët marrin inhibitorë ACE, kurse duhet të mbikëqyret kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave (shihni seksionin 4.5).

Monitorimi i elektroliteve: Hiponatremia

Sindroma e sekrecionit të papërshtatshëm e hormonit antidiuretik (SIADH) dhe hiponatremia shpesh janë vënë re te disa pacientë të trajtuar me ramipril. Rekomandohet përcjellja e rregullt e nivelit të natriumit te personat e moshuar dhe te personat e rritur me rrezik nga hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitoza

Neutropenia/agranulocitoza, si trombocitopenia dhe anemia, janë paraqitur rrallë, a ka qenë gjithashtu i raportuar edhe depresioni i palcës së eshtrave. Është e rekomanduar monitorimi i numrit të qelizave të bardha të gjakut për të mundësuar zbulimin e një leukopoeni të mundshme. Monitorime më të shpeshta është e këshillueshme në fazën fillestare të trajtimit dhe në pacientët me funksion të dëmtuar renal, ata të cilët gjithashtu kanë edhe sëmundjen e kolagjenit (p.sh. lupus eritematoz ose skleroderma), dhe të gjithë ata që trajtohen me produkte të tjera medicinale, të cilat mund të shkaktojnë ndryshime në pasqyrën e gjakut (shiqo seksionet 4.5 dhe 4.8).

Dallimet etnike

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ACE inhibitorët shkaktojnë normë më të lartë të angioedemës në pacientët e racës së zezë sesa në pacientët e rasave tjera.

Si me ACE inhibitorët tjerë, ramipril mund të jetë më pak efektiv në uljen e tensionit të gjakut në njerëzit e racës së zezë sesa në pacientët e racave tjera, ndoshta për shkak të një prevalencë të lartë të hipertensionit me nivelin e ulët renin në popullsinë e racës së zezë hipertensive.

Kolla

Kolla është raportuar me përdorimin e ACE inhibitorëve. Karakteristike është se kjo kollë është jo-produktive, e vazhdueshme dhe largohet pas ndërprerjes së terapisë. Kolla e nxitur nga ACE inhibitorët duhet të merret në konsideratë gjatë diagnozës diferenciale të kollës.

Laktoza

Ampril përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla trashëguar të intolerancës galaktozë, me mangësi të total laktazës ose malabsorbimit glukozë-galaktozë nuk duhet të marrin këtë bar.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për çdo tabletë, që mund të thuhet se në esencë është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Të dhënat e studimeve klinike kanë treguar se bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) me përdorimin e kombinuar të ACE inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit është e ndërlidhur me një frekuencë më të madhe të efekteve të padëshiruara, siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe funksioni i zvogëluar i veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave), në krahasim me përdorimin e një bari RAAS (shihni seksionet 4.3, 4.4 i 5.1).

Kombinimet e kontraindikuara

Përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE me sakubitril/valsartan është i kundërrindikuar, sepse kjo rrit rrezikun nga angioedema (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt gjakun me sipërfaqe të ngarkuara negativisht si dializa apo hemofiltrimi me membranave të caktuara me fluks të lartë (p.sh. membranat poliakrilonitrol) dhe afereza lipoprotein me densitet të ulët me sulfat-dekstran për shkak të rrezikut në rritje të reaksioneve të ashpra anafilaktoide (shih seksionin 4.3). Nëse një trajtim i tillë është i nevojshëm, duhet të merren parasysh për të përdorur një lloj tjetër të membranës dializë apo një klasë tjetër të barnave antihipertensive.

Masat për përdorim

Kripëra kaliumi, heparin, diuretikët që mbajnë kaliumin dhe substancave tjera aktive që rrisin kaliumin në plazmë (përfshirë AIIRAs, trimetoprima, takrolimus, ciklosporina).

Edhe pse kaliumi në serum zakonisht mbetet në kufijtë e normales, te disa pacientë të trajtuar me ramipril mund të paraqitet hiperkalemia. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin (psh. spironolakton, triamteren ose amilorid), shtojcat e kaliumit ose zëvendësimit të kripërave mund të shkaktojnë rritje të dukshme të kaliumit në serum. Gjithashtu duhet patur kujdes kur ramipril jepet njëkohësisht me barna të tjera të cilat rritin nivelin e kaliumit në serum, siç janë trimetoprim dhe ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), sepse është e njohur që trimetoprim vepron si diuretik i cili kursen kaliumin si amiloridi. Për këtë arsye nuk rekomandohet kombinimi i ramiprilit me barnat e lartëpërmendura. Nëse është i indikuar përdorimi i njëkohshëm, duhet të përdoren me kujdes dhe me përcjellje të vazhdueshme të kaliumit në serum.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Barnat antihipertensive (p.sh. diuretikët) dhe substanca të tjera që mund të zvogëlojnë tensionin e gjakut (p.sh. nitratat, barnat kundër depresionit triciklik, anestetikët, futje akute e alkoolit, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Mund të supozohet rritje e rrezikut nga hipotensioni (shih seksionin 4.2 për diuretikët).

Simpatomimetikët vazopresor dhe substancave të tjera (p.sh. isoproterenol, dobutamine, dopaminë, epinefrinë) që mund të zvogëlojë efektin antihipertensiv të Ampriit: Rekomandohet monitorimi i tensionit të gjakut.

Alopurinol, imunosupresantët, kortikosteroidët, prokainamid, citostatikët dhe substancave të tjera që mund të ndryshojnë numërimin e qelizave të gjakut: Rritja e gjasave të reaksioneve hematologjike (shih seksionin 4.4).

Kripëra litiumi: Ekskretimi i litiumit mund të reduktohet nga ACE inhibitorët dhe për këtë arsye toksiciteti i litiumit mund të rritet. Niveli i litiumit duhet të monitorohet.

Barnat antidiabetike përfshirë insulinën: Reaksione hipoglikemike mund të ndodhin. Rekomandohet monitorimi i glukozës në gjak.

Barnat anti-inflamatore josteroidale dhe acid acetilsalicilik: mund të supozohet reduktimi i efektit antihipertensiv të Ampriit. Për më tepër, trajtimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve dhe NSAIDs mund të çojë në një rritje të rrezikut të përkeqësimit të funksionit renal dhe në një rritje të kalemisë.

Racekadotril, mTOR inhibitorët ose vildagliptinë: Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racekadotril, mTOR inhibitorë (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptinë mund të kenë rrezik të shtuar nga angioedema (shih seksionin 4.4).

Inhibitorët e Neprilysinës (NEP): është shënuar rrezik i shtuar nga angioedema gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve dhe NEP inhibitorëve siç është racekadotriili (shihni seksionin 4.4).

Ciklosporina: Hiperkaliemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me ciklosporinë. Rekomandohet përcjellja e nivelit të kaliumit në serum.

Heparina: Hiperkaliemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me heparinë. Rekomandohet përcjellja e nivelit të kaliumit në serum.

4.6 Përdorimi gjatë shtatzanisë dhe ushqyerjes me gji

Shtatzënia

Përdorimi i ACE inhibitorëve nuk është i rekomanduar gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i ACE inhibitorëve është i kundërrindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Të dhënat epidemiologjike në lidhje me rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit me ACE inhibitorë gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë përfundimtare, por një rritje e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Nëse trajtimi me ACE inhibitorë është konsideruar si thelbësor, pacientet që kanë planifikuar shtatzëninë duhet të ju ndryshohet trajtim në antihipertensivë alternativë, të cilët kanë një profil të sigurtë për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia është diagnostikuar, trajtimi me ACE inhibitorët duhet të ndalet menjëherë, dhe të fillohet me terapi alternative.

Ekspozimi ndaj terapisë me ACE inhibitorë/antagonistë të angiotenzinës II (AIIRA) gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë shkakton fetotoksicitet te njerëzit (rënie e funksionit renal, oligohidramnios, kockëzim i ngadaltë i kafkës) dhe në neonat (insuficienca renale, hipotension, hiperkalemia), vjen si

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

rezultat i ekspozimit të ACE inhibitorëve në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzanisë (shih seksionet 5.3 “të dhënat paraklinike rreth sigurisë”).

Në qoftë se ka ardhur deri te ekspozimi pas tremujorit të dytë të shtatzanisë rekomandohet që me ultrazë te kontrollohet funksioni i veshkave dhe i kafkës.

Të porsalindurit nënat e të cilëve kanë marrë ACE inhibitorë duhet të jenë të monitorohen nga afër për hipotension, oliguria dhe hiperkalemia (shih gjithashtu seksionet 4.3 dhe 4.4).

Ushqyerja me gji

Për shkak të të dhënave të kufizuara për përdorimin e ramiprilit gjatë ushqyerjes me gji (shih seksionin 5.2), përdorimi i ramiprilit nuk rekomandohet por preferohen trajtime alternative me profil të sigurtë të themeluar gjatë ushqyerjes me gji, posaçërisht për foshnjat e parakohshme dhe për foshnjat në javët e para pas lindjes.

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Disa efekte anësore (p.sh. simptomat të një reduktimi në tensionin e gjakut të tilla si marramendje) mund të pengojë aftësinë e pacientit për t'u përqëndruar dhe për të reaguar dhe, për këtë arsye, përbën një rrezik në situata ku këto aftësi janë të një rëndësie të veçantë (p.sh. për të drejtuar një automjet ose makineri).

Kjo mund të ndodhë sidomos në fillim të trajtimit, ose kur kalohet në marrjen e këtij bari nga barnat tjera.

Pas dozës së parë ose rritjes pasuese në dozë nuk është e këshillueshme për të drejtuar automjetin apo për të vepruar me makineri për disa orë.

4.8 Efektet anësore

Përmbledhje e profilit të sigurisë

Profili i sigurisë së ramiprilit përfshin kollë të thatë të vazhdueshme dhe reaksione për shkak të hipotension. Efektet anësore serioze përfshijnë angioedema, hiperkalemia, dëmtime renale ose hepatike, pankreatitis, reaksione të rënda të lëkurës dhe neutropenia/agranulocitoza.

Lista tabelare e reagimeve të padëshiruara

Efektet e padëshirueshme të cilat mund të paraqiten gjatë trajtimit me Ampril klasifikohen në këto grupe sipas radhitjes së frekuencës:

- Shumë shpesh ($\geq 1/10$),
- Shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- Kohë pas kohe ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$),
- Rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$),
- Shumë rrallë ($< 1/10,000$),
- Nuk është e njohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave të disponueshme).

Brenda secilit grupim të shpeshtësisë, efektet anësore janë paraqitur në mënyrë të zvogëlimit të seriozitetit.

Frekuenca e efekteve të padëshirueshme është dhënë sipas sistemeve individuale të organeve:

	Shpesh	Kohë pas kohe	Rrallë	Shumë rrallë	Nuk dihet
<u>Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik</u>		Eozinofilia	Zvogëlimi i qelizave të bardha të gjakut (duke përfshirë neutropeninë ose agranulocitozën), zvogëlimi i numrit të qelizave të kuqe të gjakut,		Depresioni i palcës kurrizore, pancitopenia, anemia hemolitike

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

			hemoglobin i zvogëluar, numri i zvogëluar i trombociteve		
<u>Çrregullimet e sistemit imun</u>					Reagime anafilaktike ose anafilaktoide, antitropa antinukleare.
<u>Çrregullimet endokrine</u>					Sindroma e sekrecionit të papërshtatshëm të sindromës antidiuretike (SIADH)
<u>Çrregullimet e metabolizmit dhe ushqimit</u>	Kaliumi i rritur në gjak.	Anoreksia, zvogëlimi i oreksit.			Natriumi i zvogëluar në gjak.
<u>Çrregullimet psikiatrike</u>		Çrregullim depresiv, anksiozë, nervozë, shqetësim, çrregullim i gjumit, duke përfshirë somnolencën.	Gjendje e konfuzionit.		Çrregullim i vëmendjes.
<u>Çrregullimet e sistemit nervor</u>	Kokëdhimbje, marramendje	Vertigo, parestezion, ageuzia, disgeuzia	Tremor, Çrregullimi i barazpeshës		Ishemia cerebrale, Duke përfshirë sulmin nervor ishemik dhe sulmin ishemik tranzitor, dëmtimin e aftësive psikomotorike, ndjenjën e djegies, parozmia
<u>Çrregullimet në nivelin e syrit</u>		Çrregullimi i shikimit duke përfshirë shikimin e turbullt	Konjunktiviti		
<u>Çrregullimet në nivelin e veshit dhe qendrës së baraspeshës</u>			Dëmtim i dëgjimit, tinitus		
<u>Çrregullimi kardiologjik</u>		Ishemia e miokardit duke përfshirë angina			

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		pektoris ose infarktin e miokardit, takikardinë, aritminë, palpitacionet, edemën periferike.			
<u>Çrregullimi vaskular</u>	Hipotensioni, tensioni i zvogëluar i gjakut, sinkopa.	Skuqe.	Stenoza vaskulare, hipoperfuzioni, vaskuliti.		Fenomeni Reinaud.
<u>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</u>	Kollitje ngacmuese jo-produktive, bronkit, sinuzit, dispnea	Bronkospazam, ukljuçujuçi pogorshanje astme, nazalna kongestija			
<u>Çrregullimet gastrointestinale</u>	Ndezje në nivel të traktit gastrointestinal, çrregullime të tretjes, ndjenjë e mundimit në abdomen, dispepsi, barkqitje, mundim dhe vjellje	Pankreatit (shumë rrallë janë paraqitur edhe raste të vdekjes, të bashkangjitura me përdorimin e ACE inhibitorëve), Rritja e koncentrimin të enzimeve të pankreasit, angioedema e zorrës së hollë, dhimbje në pjesën e epërme të zorrës së hollë, duke përfshirë gastritin, konstipacion, gojë të thatë	Glositi		Stomatiti aftoz
<u>Çrregullimi hepatobiliar</u>		Enzimet e rritura të mëlçisë dhe/ose bilirubina e rritur e konjuguar.	Verdhëza holestatike, dëmtimi hepatocelular		Insuficiencia akute e mëlçisë, hepatiti holestatik ose citolitik (rezultati fatal është shumë i rrallë)
<u>Çrregullimet në nivel të lëkurës dhe indit nënlëkuror</u>	Skuqe e lëkurës, posaçërisht makulopapulare	Angioedema shumë rrallë me obstrukcion të rrugëve të	Dermatiti eksfoliativ, urtikaria, oniholiza	Reagimet fotosenzitive	Nekroliza toksike epidermale,

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		frymëmarrjes të shkaktuar me angioedema mund të shkaktojë vdekje, prurit, hiperhidroza			Sindromi i Stiven-Johnson, eritema multiforme, pemfigus, përkeqësim i psoriazës, dermatitis psoriaziform, egzantema pemfigoide ose lihenoide ose enantema, alopecia
<u>Çrregullimet e indit muskuloskeletor, lidhor dhe të kockave</u>	Spazëm i muskujve mialgia	Artralgia			
<u>Çrregullimet e veshkave dhe traktit urinar</u>		Dëmtimi i veshkave, duke përfshirë insuficiencën e veshkave, zbrazen e rritur të urinës, përkeqësim i proteinurisë ekzistuese, urea e rritur në gjak, kreatinina e rritur në gjak.			
<u>Çrregullimet e sistemit riprodaktiv dhe në nivel të gjinjve</u>		Impotenca erektile kalimtare, Libido e zvogëluar			Ginekomastia
<u>Çrregullimet e përgjithshme dhe kushtet në vendin e aplikimit</u>	Dhimbje në gjoks, lodhje.	Pireksia.	Astenia.		

Popullsia pediatrike

Siguria e ramiprilit është monitoruar në 325 fëmijë dhe adoleshent, të moshës 2-16 vjeç gjatë 2 hulumtimeve klinike. Përderisa natyra dhe ashpërsia e ngjarjeve negative janë të ngjashme me atë të të rriturve, frekuenca e ngjarjeve negative të mëposhtme është më e lartë te fëmijët:

- Takikardi, kongestion i hundës dhe rinitis, “e zakonshme” (d.m.th. $\geq 1/100$ në $< 1/10$) në popullsinë pediatrike dhe “jo e zakonshme” (d.m.th. $\geq 1/1,000$ për $< 1/100$) në popullsinë e të rriturve.
- Konjunktivit “e zakonshme” (d.m.th. $\geq 1/100$ në $< 1/10$) në popullsinë pediatrike, ndërsa “të rralla” (d.m.th. $\geq 1/10,000$ në $< 1/1,000$) në popullsinë e të rriturve.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Tremor dhe urtikarie “jo e zakonshme” (d.m.th. $\geq 1/1,000$ për $< 1/100$) në popullsinë pediatrike, ndërsa “të rralla” (d.m.th. $\geq 1/10,000$ në $< 1/1,000$) në popullsinë e të rriturve.

Profili i përgjithshëm i sigurisë së ramiprilit në pacientët pediatrik nuk dallohet dukshëm në mënyrë të konsiderueshme nga profili i sigurisë të të rriturit.

Raportimi i reagimeve të padëshirueshme

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta pas autorizimit të barit është i rëndësishëm. Kjo mundëson përcjelljen e vazhdueshme të bilansit të dobisë dhe rrezikut nga bari. Nga punëtorët shëndetësor pritët të lajmërojnë për çdo reagim anësor nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Simptomat që lidhen me mbidozimin e ACE inhibitorët mund të përfshijnë vazodilatacion ekcesiv periferik (me hipotensin të theksuar, shok), bradikardi, erregullime elektrolite, dhe dështim i veshkave.

Administrimi

Pacienti duhet të monitorohet nga afër dhe trajtimi duhet të jetë simptomatik dhe përkrahës. Masat e propozuara përfshijnë detoksifikim primar (shpërlarje e stomakut, administrimi i adsorbentëve) dhe masa për të rivendosur stabilitetin hemodinamik, duke përfshirë administrimin e alfa 1 agonist adrenergik ose administrimin angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat, metabolit aktiv i ramipril largohet pak nga qarkullimi i përgjithshëm me hemodializë.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: ACE Inhibitorët, ATC kod:C09AA05.

Mekanizmi i veprimit

Ramiprilat, metabolit aktiv i ramiprilit, inhibon enzimën dipeptidilkarboksipeptidazë I (sinonimet: angiotensin-enzimë konvertuese; kininazë II). Në plazmë dhe inde kjo enzimë katalizon konvertimin e angiotensinës I në substancës aktive vazokonstriktore angiotensin II, si dhe shpërbërjen e vazodilatatorit aktiv bradikinin. Reduktimi i formimit të angiotensin II dhe inhibimi i shpërbërjes së bradikininës shpie në vazodilatacion.

Pasi që angiotensin II gjithashtu stimulon lirimin e aldosteronit, ramiprilat shkakton një reduktim në sekretim të aldosteronit. Përgjigja mesatare për monoterapinë e ACE inhibitorëve ishte më e ulët në pacientët hipertensivë të racës së zezë (Afro-Caribbean) (zakonisht një popullsi hipertensive me renin të ulët) se në pacientët e racave tjera.

Efektet farmakodinamike

Karakteristikat antihipertensive:

Administrimi i ramipril shkakton një ulje të dukshme në rezistencën periferike arteriale. Në përgjithësi, nuk ka ndryshime të mëdha në rrjedhën renale plazmatike dhe filtrimit glomerular.

Administrimi i ramipril në pacientët me hipertension të çon në një reduktim të tensionit të gjakut në pozicionin e shtrirë dhe në këmbë pa një rritje kompensuese në normën e zemrës.

Në shumicën e pacientëve fillimi i efektit antihipertensivë pas një dozë të vetme të bëhet e dukshme 1-2 orë pas administrimit oral. Efekti maksimal i një doze të vetme është arritur zakonisht 3-6 orë pas administrimit oral. Efekti antihipertensivë i një doze të vetme zakonisht zgjat për 24 orë.

Efekti maksimal antihipertensive i trajtimit të vazhdueshëm me ramipril në përgjithësi është i dukshëm pas 3 deri në 4 javë. Është treguar se efekti antihipertensivë mbahet nën terapi afat-gjatë që zgjatë deri në 2 vjet.

Ndërprerja e papritur e ramiprilit nuk prodhon një rritje të shpejtë dhe të tepruar të tensionit të gjakut.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Insuficijenca e zemrës:

Përveç terapisë konvencionale me diuretikë dhe terapisë opcionale me glikozid kardiak, ramipril ka qenë treguar të jetë efektiv në pacientët me klasa funksionale II-IV sipas klasifikimit NYHA (New York Heart Association).

Bari kishte efekte të dobishme në hemodinamikën kardiake (ulje e presionit të mbushjes së ventrikulit të majtë të djathtë, ulje e rezistencën totale periferike vaskulare, rritja e prodhimit kardiak dhe përmirësim i indeksit kardiak). Gjithashtu zvogëlon aktivizimin neuroendokrin.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Parandalimin kardiovaskular/nefroproteksija

Është kryer një studim parandalues i kontrolluar me placebo (HOPE-studimi), në të cilin ramipril është shtuar në terapi standarde në më shumë se 9,200 pacientë. Pacientët me rritje të rrezikut të sëmundjes kardiovaskulare pas ose sëmundje kardiovaskulare aterotrombotike (anamneza e sëmundjeve koronare të zemrës, sëmundje vaskulare periferike ose goditjes në tru) ose diabeti mellitus me të paktën një faktor rreziku shtesë (mikroalbuminuria e vërtetuar, hipertensioni, rritje e nivelit të përgjithshëm të kolesterolit, nivel i ulët i hdl kolesterolit ose pirja e duhanit) janë përfshirë në studim.

Studimi tregoi se ramipril statistikisht në mënyrë të konsiderueshme zvogëlon incidencën e infarktit të miokardit, vdekje nga shkaqet kardiovaskulare dhe goditje në tru, i vetëm dhe i kombinuar (ngjarjet kryesore të kombinuara).

HOPE Studimi: Rezultatet kryesore

	Ramipril	Placebo	Rreziku relativ (95% intervali konfidentl)	p-vlera
	%	%		
Të gjithë pacientët	n=4,645	n=4,652		
Ngjarjet kryesore të kombinuara	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Infarkt miokardi</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Vdekja nga shkaqet kardiovaskulare</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Goditje në tru</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i>< 0,001</i>
Analiza sekondare				
<i>Vdekje nga shkaqet të ndryshme</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Nevojë për revaskularizim</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizim për anginë jostabile</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87-1,10)</i>	<i>NS</i>
<i>Hospitalizim për insuficijencë të zemrës</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,70-1,10)</i>	<i>0,25</i>
<i>Komplikime të lidhura me diabet</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72-0,98)</i>	<i>0,03</i>

MICRO-HOPE studimi, një nënstudim i paracaktuara nga HOPE, hulumtoi efektin e shtimit të ramipril 10 mg në regjimin aktual mjekësor kundrejt placebo në 3,577 pacientët me së paku ≥ 55 vjeç (pa kufirin e sipërm të moshës), me një shumicë të pjesëmarrësve me diabet të tipit 2 (dhe të paktën një tjetër faktor rreziku kardiovaskular), normotensiv ose hipertensiv.

Analiza primare tregoi se te 117 (6,5%) pjesëmarrës me ramipril dhe te 149 (8,4%) me placebo është zhvilluar nefropati e dukshme, që i korrespondon një RRR 24%; 95% CI [3-40], p = 0,027.

Studimi REIN, një hulumtim i randomizuar, multicentrik, dyfish i verbër me grupe paralele, placebo i kontrolluar synon vlerësimin e efektit të trajtimit me ramipril në normën e rënies së shpejtësisë së filtrimit glomerular (GFR) në 352 pacientë normotensiv ose hipertensiv (18-70 vjet vjetër) të cilët vuanin nga proteinuria e lehtë (d.m.th. vlera mesatare e ekskretimit urinar të proteinave > 1 dhe < 3 g/24 h) ose serioze (≥ 3 g/24 h) për shkak të nefropatisë kronike jo-diabetike. Të dyja nënpopullacionet ishin të klasifikuara në përputhje me të.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Analiza kryesore e pacientëve me proteinurinë më të ashpër (është ndërpre para kohe për shkak të përfitimit në grupin e ramipril) tregoi se norma mesatare e rënies GFR muaj ishte më e ulët me ramipril sesa me placebo; -0,54 (0,66) vs -0,88 (1,03) ml/min/muaj, $p = 0,038$. Dallimi në mes të grupeve ishte kështu 0,34 [0,03-0,65] në muaj, dhe rreth 4 ml/min/vit; 23,1% e pacientëve në grup me ramipril ka arritur përfundim sekondar të kombinuar të dyfishimit të përqendrimit fillestar të kreatininës në serum dhe/ose në fund të fazës së sëmundje renale (ESRD) (nevoja për dializë ose transplantim të veshkave) kundrejt 45,5% në grupin placebo ($p = 0,02$).

Blokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Në dy studime të mëdha të randomizuara të kontrolluara (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) dhe VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) është studiuar përdorimi i kombinimit të ACE inhibitorëve me bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II.

ONTARGET ka qenë studim i zbatuar te pacientët me sëmundje kardiovaskulare ose cerebrovaskulare në anamnezë ose me diabetes mellitus të tipit 2 me dëshmi rreth dëmtimit të organeve të caktuara. VA NEPHRON-D ka qenë studim te pacientët me diabetes mellitus të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar për ndonjë efekt të dukshëm në veshka dhe/ose gjendje kardiovaskulare dhe vdekje, kurse është vënë re rreziku i shtuar nga hiperkalemia, dëmtimet akute të veshkave dhe/ose hipotensioni në krahasim me monoterapi. Duke marrë parasysh efektet e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë relevante edhe për inhibitorët tjerë ACE dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II.

ACE inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II për këtë arsye nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) ka qenë studim i dizajnuar për testimin e dobisë nga shtojca e aliskirenit në terapi standarde me ACE inhibitorë ose bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës II te pacientët me diabet mellitus të tipit 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare ose të dyja. Studimi është ndërprerë para kohe për shkak të rrezikut të shtuar për shkak të efekteve të padëshirueshme. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë më të shpeshta në numër të grupi i cili ka marrë aliskiren se sa te grupi që ka marrë placebo, kurse efektet e padëshirueshme dhe reagimet e padëshirueshme serioze me rëndësi (hiperkalemia, hipotensioni dhe disfunksioni i veshkave) janë shënuar më shpesh te grupi i cili ka marrë aliskiren se sa te grupi që ka marrë placebo.

Parandalimi sekondar pas infarktut akut të miokardit

Studimi AIRE përfshirë më shumë se 2,000 pacientë me shenja të rastit/të vazhdueshme klinike të insuficijencës së zemrës pas infarktut të vërtetuar të miokardit. Trajtimi me ramipril ka filluar 3-10 ditë pas infarktut akut të miokardit. Studimi tregoi se pas një kohe mesatare të përcjelljes prej 15 muajsh, moratiliteti në pacientët e trajtuar me ramipril ishte 16,9% dhe në pacientët e trajtuar me placebo ishte 22,6%.

Kjo do të thotë se mortaliteti absolut është zvogëluar për 5,7%, kurse rreziku relativ për 27% (95% CI [11-40%]).

Popullsia pediatrike

Në një studim klinik të randomizuar, dyfish të verbër, placebo të kontrolluar që përfshin 244 pacientë pediatrikë me hipertension (73% hipertension primar), të moshës 6-16 vjeç, pacientët kanë marrë dozë ose të ulët, të mesme ose dozë të lartë të ramipril për të arritur përqendrimit plazmatike të ramipril që korrespondon me dozën e të rriturve prej 1,25 mg, 5 mg dhe 20 mg në bazë të peshës trupore. Në fund të javës së 4, ramipril ishte i paefektshëm në pikën e fundit të zvogëlimit të presionit sistolik të gjakut, por e ul presionin diastolik të gjakut në dozë të lartë. Të dy dozat të mesme dhe të larta të ramipril treguan reduktim të ndjeshëm të si presionit sistolik edhe atij diastolik të gjakut në fëmijët me hipertension të konfirmuar.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ky efekt nuk është parë në një studim 4 javor të eskalimit të dozës, të randomizuar, dyfish të verbër në 218 pacientë pediatrik të moshës 6-16 vjeç (75% hipertension primar), ku si presionet diastolik poashtu edhe ai sistolik të gjakut demonstuan një reagim modest, por nuk është një kthimi statistikisht i rëndësishëm në vlerën fillestare, në të gjitha tri dozat e testuara [dozë e ulët (0,625 mg deri 2,5 mg), doza e mesme (2,5 mg deri 10 mg) ose dozë e lartë (5 mg deri 20 mg)] ramipril bazuar në peshë. Ramipril nuk kishte një përgjigje lineare doze në popullsinë pediatrike të studiuar.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Farmakokinetika dhe Metabolizmi

Absorbimi

Pas administrimit oral ramipril absorbohet shpejt nga trakti gastrointestinal: përqendrimi maksimal në plazmë i ramiprilit arrihet brenda një ore. Bazuar në praninë në urinë, shkalla e absorbimit është së paku 56% dhe nuk është ndikuar ndjeshëm nga prania e ushqimit në traktin gastrointestinal. Biodisponueshmëria e ramiprilatit metabolitit aktiv pas administrimit oral prej 2,5 mg dhe 5 mg ramipril është 45%.

Përqendrimi maksimal i ramiprilatit, metabolitit të vetëm aktiv të ramiprilit në plazmë arrihet 2-4 orë pas marrjes së ramiprilit. Gjendja e qëndrueshme e përqendrimit të ramiprilatit në plazmë pas dozimit një herë në ditë me doza të zakonshme të ramiprilit arrihet rreth ditës së katërt të trajtimit.

Distribrimi

Lidhja e ramiprilit me proteina në serum rreth 73% dhe ajo e ramiprilatit rreth 56%.

Biotransformimi

Ramipril pothuajse tërësisht metabolizohet në ramiprilat dhe në ester diketopiperazin, acid diketopiperazin, dhe glukuronide të ramiprilit dhe ramiprilatit.

Eliminimi

Ekskretimi i metabolitëve është kryesisht renal.

Përqendrimi i ramiprilatit në plazmë bie në një mënyrë polifazike. Për shkak të lidhjes së saj të fuqishme për ACE dhe shkëputjes së ngadaltë nga enzima, ramiprilat tregon një fazë të fundit të zgjatur të eliminimit në përqendrime shumë të ulëta në plazmë.

Pas shumë herë të dozimit një herë në ditë të ramiprilit, gjysmë-jeta efikase e përqendrimeve të ramiprilatit ishte 13-17 orë për doza nga 5-10 mg dhe më i gjatë për doza më të ulëta nga 1,25-2,5 mg. Ky dallim është i lidhur me kapacitetin e ngopjes së enzimës për tu lidhur me ramiprilat.

Nuk ishte e mundur për të zbuluar përqendrimin e ramiprilit dhe metabolitit të tij në qumështin e gjirit të nënës pas marrjes së një doze të vetme të ramiprilit. Megjithatë efekti i dozave të shumta nuk është i njohur.

Pacientët me dëmtime renale (shih seksionin 4.2)

Ekskretimi renal i ramiprilatit është zvogëluar në pacientët me funksion të dëmtuar renal, dhe klirensi renal i ramiprilatit është i lidhur në mënyrë proporcionale me klirensin e kreatininës. Kjo rezulton në përqendrime të larta të ramiprilatit në plazmë, e cila ulet më ngadalë te këta pacientë se sa në pacientët me funksion normal renal.

Pacientët me dëmtime hepatike (shih seksionin 4.2)

Në pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë, metabolizmi i ramiprilit në ramiprilat është shtyrë, për shkak të aktivitetit të zvogëluar të estrazave hepatike dhe përqendrimi i ramiprilit në këta pacientë është rritur.

Përqendrimet maksimale të ramiprilatit në këta pacientë, megjithatë, nuk janë të ndryshme nga ato që shihen në pacientë me funksion hepatic normal.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullsia pediatrike

Profili i farmakokinetik i ramiprilit u studiua për 30 pacientët pediatrik hipertensiv, të moshës 2-16 vjeç, me peshë > 10 kg. Pas dozës nga 0,05-0,2 mg/kg, ramipril ishte me metabolizuar me shpejtësi dhe në ramiprilat. Përqendrimi maksimal i ramiprilatit në plazmë ka ndodhur brenda 2-3 orësh. Klirensi i ramiprilatit lidhet shumë me log të peshës trupore ($p < 0,01$), si dhe me dozën ($p < 0,001$). Klirensi dhe vëllimi i distribuimit u rritet me rritjen e moshës së fëmijëve për çdo grup doze. Doza e 0,05 mg/kg në fëmijë arrin nivele të ekspozimit të krahasueshme me ato të rriturit që trajtohen me ramipril 5 mg. Doza e 0,2 mg/kg në fëmijët rezultoi në nivele më të larta të ekspozimit se doza maksimale e rekomanduar prej 10 mg në ditë të rriturit.

5.3 Të dhënat paraklinike

Është gjetur se administrimi oral i ramiprilit nuk ka shkaktuar toksicitetit akut të brejtësit dhe qentë. Janë kryer studimeve që përfshinin administrimin kronik oral të minjtë e mëdhenj, qentë dhe majmunët. Indikacionet e zhvendosjes së elektrolitëve në plazmë dhe ndryshime në pasqyrën e gjakut janë gjetur në 3 lloje.

Si shkak i aktivitetit farmakodinamik të ramiprilit, është vërejtur zgjerim i theksuar i aparatit jukstaklomerular të qentë dhe majmunët nga dozat e përditshme prej 250 mg/kg/d.

Minjtë, qentë dhe majmunët i toleruan dozat e përditshme prej 2, 2,5 dhe 8 mg/kg/d respektivisht pa efekte të dëmshme. Dëmtimi i pakthyeshëm i veshkave është vënë re të minjtë shumë të vegjël të cilëve ramipril iu është dhënë një një dozë të vetme.

Studimet toksikologjike të riprodhimit në minj të mëdhenj, lepuj dhe majmunë nuk zbuluan karakteristika teratogjenike.

Fertiliteti nuk është dëmtuar as në meshkuj ose në femra të minj të mëdhenj.

Administrimi i ramiprilit të minj të mëdhenj femra gjatë periudhës fetale dhe laktacionit ka çuar në dëme të pakthyeshme renale (zgjerim i legen renal) në pasardhësit në doza ditore të peshës 50 mg/kg të peshës trupore ose më e lartë.

Testime ekstenzive mutagjenike kanë përdorur disa sisteme provë të cilat nuk kanë dhënë asnjë shenjë se ramipril posedon veti mutagjene ose gjenotoksike.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Ampril 5 mg tabletat

natrium hidrogjen karbonat
monohidratë laktoze
kroskarmelozë natriumi (E468)
amidon i prexhelatinizuar
natriumi stearil fumarat
oksid hekuri i verdhë (E172)
oksid hekuri i kuq (E172)

Ampril 10 mg tabletat

natrium hidrogjen karbonat
monohidratë laktoze
kroskarmelozë natriumi (E468)
amidon i prexhelatinizuar
natriumi stearil fumarat

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6.3 Afati i përdorimit

Ampril 5 mg tabletat 3 vjet.

Ampril 10 mg tabletat 3 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

Të ruhet në temperaturë 25°C.

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (Alumin folije, OPA/Alu/PVC folije) përmban 30 tableta (3 blistera nga 10 tableta) në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

Ampril tableta 30 x 5 mg:

Ampril tableta 30 x 10 mg:

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 20.10.2008.

Data e ripërtrirjes së fundit:

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

01/2024