

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Piramil 1,25 mg tablete
Piramil 2,5 mg tablete
Piramil 5 mg tablete
Piramil 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Piramil 1,25 mg: Jedna tableta sadrži 1,25 mg ramiprila.
Piramil 2,5 mg: Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.
Piramil 5 mg: Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.
Piramil 10 mg: Jedna tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Piramil 1,25 mg tablete

Bijele do gotovo bijele ovalne tablete, s urezom na obje strane. Dužina tablete je 8.0-8.2 mm i širina je 4.0-4.2 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Piramil 2,5 mg tablete

Svijetložute, blago melirane ovalne tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Dužina tablete je 15.0-15.2mm i širina je 6.5-6.7mm.

Tableta se može razdijeliti u jednake polovice.

Piramil 5 mg tablete

Svijetloružičaste, blago melirane ovalne tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Dužina tablete je 15.0-15.2mm i širina je 6.5-6.7mm.

Tableta se može razdijeliti u jednake polovice.

Piramil 10 mg tablete

Bijele do gotovo bijele ovalne tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Dužina tablete je 15.0-15.2mm i širina je 6.5-6.7mm.

Tableta se može razdijeliti u jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti - smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika:

- s manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u povijesti bolesti)
- s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1).

Liječenje bolesti bubrega:

- glomerularna dijabetička nefropatija u početnom stadiju, definirana prisutnošću mikroalbuminurije
- manifestna glomerularna dijabetička nefropatija definirana makroproteinurijom u bolesnika s najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika (vidjeti dio 5.1)
- manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija definirana makroproteinurijom ≥ 3 g/dnevno (vidjeti dio 5.1).

Liječenje simptomatskog zatajenja srca.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca, ako se s liječenjem započne nakon više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli bolesnici

Bolesnici liječeni diureticima

Nakon uvođenja terapije Piramil tabletama može se pojaviti hipotenzija; veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Stoga se preporučuje oprez jer ti bolesnici mogu imati nedostatak volumena i/ili soli.

Ako je moguće, potrebno je prekinuti liječenje diureticima 2 do 3 dana prije početka liječenja Piramilom (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hipertenzijom kod kojih nije prekinuta terapija diureticima, liječenje Piramilom treba započeti dozom od 1,25 mg. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju te serumsku koncentraciju kalija. Daljnju dozu Piramila treba prilagoditi prema ciljnom krvnom tlaku.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi prema profilu svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka.

Piramil se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Liječenje Piramilom treba započeti postupno s preporučenom početnom dozom od 2,5 mg dnevno.

Bolesnici s visokom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava mogu iskusiti pretjerani pad krvnog tlaka nakon početne doze. Takvim bolesnicima preporučuje se početna doza od 1,25 mg, a započinjanje liječenja treba provesti pod medicinskim nadzorom (vidjeti dio 4.4.).

Titriranje i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u razmaku od 2 do 4 tjedna kako bi se progresivno dostigao ciljni krvni tlak; najveća dopuštena dnevna doza Piramila je 10 mg. Obično se lijek uzima jedanput dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Piramila jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o tome kako bolesnik podnosi djelatnu tvar, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu nakon jednog do dva tjedna liječenja te, zatim, nakon dodatnih dva do tri tjedna, povećati dozu do ciljne doze održavanja od 10 mg Piramila jedanput dnevno.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg Piramila jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o tome kako bolesnik podnosi djelatnu tvar, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja, te zatim na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Piramila jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o tome kako bolesnik podnosi djelatnu tvar, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg Piramila nakon jednog do dva tjedna liječenja te na 10 mg nakon dodatna dva do tri tjedna. Ciljna dnevna doza iznosi 10 mg.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makroproteinurijom ≥ 3 g/dnevno

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg Piramila jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o tome kako bolesnik podnosi djelatnu tvar, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te zatim na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Simptomatsko zatajenje srca

Početna doza

U bolesnika stabiliziranih na terapiji diureticima, preporučena početna doza je 1,25 mg dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Piramil treba titrirati tako da se doza udvostruči svakih jedan do dva tjedna do najveće dnevne doze od 10 mg. Poželjno je lijek uzimati dvaput na dan.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa zatajenjem srca

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dvaput dnevno tijekom tri dana, za klinički i hemodinamički stabilne bolesnike 48 sati nakon infarkta miokarda. Ako početnu dozu od 2,5 mg bolesnik ne podnosi dobro, treba primijeniti dozu od 1,25 mg dvaput na dan tijekom dva dana. Dozu zatim treba povećati na 2,5 mg i 5 mg dvaput na dan. Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput na dan, liječenje treba prekinuti.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

Dnevnu dozu treba postupno povećavati tako da se doza udvostruči u intervalima od jednog do tri dana do ciljne doze održavanja od 5 mg dvaput dnevno.

Ako je moguće, dozu održavanja treba podijeliti i uzeti je dnevno u dva puta.

Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput na dan, liječenje treba prekinuti.

Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ako se donese odluka o liječenju takvih bolesnika, preporučuje se terapiju započeti dozom od 1,25 mg jedanput dnevno, a svako povećanje doze treba provoditi s posebnom pozornošću.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Dnevnu dozu za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina između 30 – 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- ako je klirens kreatinina između 10 – 30 ml/min, početna doza je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- u hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg; lijek treba primijeniti par sati nakon provođenja hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2)

U bolesnika s oštećenjem jetre, liječenje Piramilom smije se započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom i uz najveću dopuštenu dnevnu dozu od 2,5 mg Piramila.

Starije osobe

Početna doza treba biti manja, a naknadno titriranje doze treba provoditi postupnije zbog povećane mogućnosti neželjenih učinaka, posebice u vrlo starih i slabih bolesnika. Treba razmotriti započinjanje liječenja smanjenom dozom od 1,25 mg ramiprila.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost ramiprila u djece nisu još ustanovljeni.

Trenutno dostupni podaci za ramipril opisani su u dijelovima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne mogu dati specifične preporuke o doziranju.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se Piramil uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Piramil se može uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka budući da hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2). Piramil tablete treba progutati s tekućinom. Ne smije ih se žvakati ili drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore
- angioedem u povijesti bolesti (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II)
- izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.)
- izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu

- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- ramipril se ne smije koristiti u bolesnika u hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima
- istodobna primjena Piramila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima kao što je ramipril ili antagonistima angiotenzin II receptora se ne smije započeti za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom/antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah se mora prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin II receptora te ako je to primjereno, potrebno je započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

- *Bolesnici s visokom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava*

U bolesnika s visokom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava postoji rizik od izraženog akutnog pada krvnog tlaka i poremećaja bubrežne funkcije kao posljedice inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), posebice kada se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daje po prvi put, odnosno kod prvog povećanja doze.

Visoka aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava može se očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka u sljedećih bolesnika:

- bolesnici s teškom hipertenzijom
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- bolesnici s hemodinamički značajnim poteškoćama u protoku krvi u lijevoj klijetki pri punjenju ili pražnjenju (primjerice stenoza aortne ili mitralne valvule)
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom
- bolesnici u kojih postoji ili se može razviti nedostatak soli ili tekućine (uključujući bolesnike na diureticima)
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnici koji trebaju veću operaciju ili tijekom anestezije s lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito, preporučuje se korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem treba, međutim, pažljivo procijeniti korist tih korektivnih radnji u odnosu na rizik od prevelikog povećanja volumena).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

-Prolazno ili trajno zatajenje srca nakon infarkta miokarda

-Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije

Inicijalna faza liječenja zahtijeva specijalni medicinski nadzor.

Starije osobe

Vidjeti dio 4.2.

Operativni zahvati

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, jedan dan prije operacije, kadgod je to moguće.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega potrebno je provjeriti prije i tijekom liječenja te prilagoditi doziranje, posebice u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od narušavanja funkcije bubrega, posebice u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, liječenje Piramil tabletama mora se prekinuti, te je potrebno odmah uvesti hitnu terapiju. Bolesnike je potrebno držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ih iz bolnice tek nakon potpunog prestanka simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Piramil (vidjeti dio 4.8). Kod tih bolesnika javljala se abdominalna bol (s ili bez mučnine i povraćanja).

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena povećava se s istodobnom primjenom ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid primjene Piramila prije desenzibilizacije.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatremija

opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatremije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su opažene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a također je prijavljena depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje savjetuje se u početnoj fazi liječenja te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, s istodobnom bolesti vezivnog tkiva (npr. lupus erythematosus ili sklerodermija) i svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

Prilikom primjene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakterističan je suhi, neproduktivni, trajni kašalj koji nestaje tek s prekidom terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindicirane kombinacije

Izvantjelesni postupci liječenja pri kojima krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Mjere opreza pri uporabi

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Kalijeve soli, heparin, diuretici koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povišuju koncentraciju kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus i ciklosporin): moguća je hiperkalemija te je stoga potrebno često kontrolirati koncentraciju kalija u serumu.

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Povećana incidencija hiperkalemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu smanjiti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): treba očekivati povećani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2. za diuretike).

Vazopresorski simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak Piramila: preporučuje se kontrola krvnoga tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lijekovi koji mogu utjecati na promjenu krvne slike: povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija te se posljedično može povećati toksični učinak litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidijabetici uključujući inzulin: mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka Piramila. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, te uzrokovati povećanje koncentracije kalija.

mTOR inhibitori: povećan rizik od angioedema moguć je u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Potreban je oprez na početku terapije (vidjeti dio 4.4).

DPP-IV inhibitori: povećani rizik od nastanka angioedema moguć je u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove kao što su DPPV-IV inhibitori (vildagliptin i moguće npr. saksagliptin ili linagliptin). Potreban je oprez na početku terapije (vidjeti dio 4.4).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki dokazi koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti, te ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da terapija ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da su podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostatni (vidjeti dio 5.2), primjena ramiprila se ne preporučuje te je za vrijeme dojenja poželjno koristiti druge vrste liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebice kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova na Piramil. Nakon uzimanja prve doze ili kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju angioedem, hiperkalemiju, narušenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		eozinofilija	smanjen broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih stanica i trombocita, smanjenje koncentracije hemoglobina		depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<i>Endokrini poremećaji</i>					sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povišena razina kalija u krvi	anoreksija, smanjeni apetit			smanjena razina natrija u krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj koncentracije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica	vrtoглаvica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, oštećene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj žarenja, parozmija

<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamagljen vid	konjunktivitis		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			oštećenje sluha, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s uporabom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, konstipacija, suhoća usta	glositis		aftozni stomatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina	kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepatocelularno oštećenje)		akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip, posebice makulopapularni	angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija fotoosjetljivo sti	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, mijalgija	artralgija			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		narušena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje mokraće, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	bol u prsištu, umor	pireksija	astenija		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost ramiprila praćena je u 325 djece i adolescenata, u dobi 2-16 godina u dva klinička ispitivanja. Dok je priroda i težina nuspojava slična onima u odraslih, učestalost sljedećih nuspojava veća je u djece:

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „manje često“ ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u odraslih.
- konjunktivitis „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „rijetko“ ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) u odraslih.

- tremor i urtikarija „manje često“ ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, a „rijetko“ ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) u odraslih.

Sveukupni sigurnosni profil ramiprila u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje se značajno od sigurnosnog profila u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA05

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovode do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II također stimulira izlučivanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (afro-karipska skupina, hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku koncentraciju renina), nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamička svojstva

Antihipertenzivna svojstva

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema značajnih promjena u protoku plazme kroz bubrege ili brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka u ležećem i stajaćem položaju, bez kompenzacijskog povećanja otkucaja srca.

U većine bolesnika, početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze, postaje vidljiv 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vrhunac učinka jednokratne doze, obično se postiže 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimum antihipertenzivnog učinka kontinuiranog liječenja ramiprilom obično je uočljiv nakon 3 do 4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak održava dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i pretjeranog povećanja krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i opcionalnu terapiju srčanim glikozidima, dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao pozitivne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni lijevi i desni ventrikularni tlak punjenja, smanjen ukupni periferni vaskularni otpor, povećan udarni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Lijek je također utjecao na smanjenje neuroendokrine aktivacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija / Nefroprotekcija:

Provedena je preventivska placebo kontrolirana studija (HOPE studija), u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji, na više od 9200 bolesnika. U studiju su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

Klinička studija HOPE: osnovni rezultati

	Ramipril (%)	Placebo (%)	relativni rizik (interval pouzdanosti 95%)	p-vrijednost
Svi bolesnici	N=4645	N=4652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarkt miokarda</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Moždani udar</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i><0,001</i>
Sekundarni ishodi				
<i>Smrtni ishod (bez obzira na uzrok)</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Potreba za revaskularizacijom</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizacija zbog nestabilne angine pektoris</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87-1,10)</i>	<i>NS</i>
<i>Hospitalizacija zbog srčanog zatajenja</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,70-1,10)</i>	<i>0,25</i>
<i>Komplikacije povezane s dijabetesom</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72-0,98)</i>	<i>0,03</i>

U studiji MICRO-HOPE, unaprijed definirana podstudija studije HOPE, ispitivan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u usporedbi s placebom, na 3577 bolesnika, u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), s pretežno dijabetesom tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika), s normotenzijom ili hipertenzijom.

Primarna analiza pokazala je da je 117 (6,5%) sudionika koji su uzimali ramipril i 149 (8,4%) bolesnika na placebo razvilo očitu nefropatiju, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

U multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj s paralelnom skupinom, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak liječenja ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) u 352 normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 18-70 godina), koji pate od blage (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom > 1 i < 3 g/24 h) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 h), zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Obje subpopulacije bile su prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (ispitivanje prerano prekinuto zbog pozitivnog učinka u skupini koja je primala ramipril) pokazala je da je srednja vrijednost mjesečnog smanjenja GFR-a niža u bolesnika koji su primali ramipril, nego u bolesnika na placebo; $-0,54$ ($0,66$) naprema $-0,88$ ($1,03$) ml/min/mjesecu, $p = 0,038$. Razlika između skupina je tako iznosila $0,34$ [$0,03$ - $0,65$] mjesečno i oko 4 ml/min/godini; $23,1\%$ bolesnika u skupini koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod studije - udvostručenje početne koncentracije kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bolesti bubrega (eng. ESRD, potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega) – naprema $45,5\%$ bolesnika u placebo skupini ($p = 0,02$).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

Klinička studija AIRE obuhvatila je preko 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znacima srčanog zatajenja, nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započeta je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci, smrtnost u bolesnika liječenih ramiprilom bila $16,9\%$, a u bolesnika na placebo $22,6\%$. To znači apsolutno smanjenje smrtnosti od $5,7\%$ i relativno smanjenje rizika od 27% (95% CI [11 - 40%]).

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, koje je obuhvaćalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% s primarnom hipertenzijom), u dobi od 6-16 godina, bolesnici su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza u odraslih od $1,25$ mg, 5 mg i 20 mg, na temelju tjelesne težine. Nakon 4 tjedna, ramipril se pokazao nedjelotvornim u ciljanom ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je pri najvišoj dozi utjecao na smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka. Srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Navedeni učinak nije bio vidljiv u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 4 tjedna, s postupnim povećanjem doze i naknadnim ukidanjem terapije (*withdrawal study*) provedenom na 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 – 16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") i dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka, ali ne i statistički značajan povrat na početne vrijednosti, u sve 3 ispitivane doze [niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) i visoka doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila temeljene na tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearni terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, dosežu se 2 – 4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon doziranja uobičajenim dozama ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vezanje na proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Biotransformacija

Ramipril se gotovo u potpunosti metabolizira u ramiprilat te u inaktivni diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila davanih jednom dnevno, efektivno poluvrijeme ramiprilata iznosilo je 13 – 17 sati za doze od 5 – 10 mg te je trajalo i dulje za niže doze od 1,25 – 2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Primjena jednokratne oralne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega smanjeno je u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. Ovo dovodi do povišenih koncentracija ramiprilata u plazmi, koje se smanjuju sporije nego kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen, zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišene. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

Primjena jednokratne oralne doze ramiprila nije pokazala mjerljivu prisutnost ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitan je na 30 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika, u dobi od 2 – 16 godina, tjelesne težine ≥ 10 kg. Nakon primjene doza od 0,05 do 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i ekstenzivno metabolizirao u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi postignute su unutar 2 – 3 sata. Klirens ramiprilata pokazao je visoku korelaciju s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$), kao i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećali su se s povećanjem dobi djece za svaku dozirnu skupinu. Doza od 0,05 mg/kg u djece postigla je razine izloženosti usporedive s onim u odraslih liječenih ramiprilom u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg u djece rezultirala je u razinama izloženosti koje su bile veće nego od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno za odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa. Kliničke studije kronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste otkrivene su naznake poremećaja elektrolita u plazmi i promjene krvne slike. Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, primijećeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna uz dnevne doze od 250 mg/kg/dan.

Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 mg/kg/dan (štakori), 2,5 mg/kg/dan (psi) i 8 mg/kg/dan (majmuni), bez štetnih učinaka.

Kliničke studije reproduktivne toksičnosti na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva.

Nije bilo utjecaja na plodnost u mužjaka i u ženki štakora.

Primjena ramiprila u ženki štakora tijekom fetalnog perioda i tijekom perioda laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (dilatacija bubrežnog pelvisa) u mladunčadi, pri dnevnim dozama od 50 mg/kg tjelesne težine ili višim.

Ekstenzivna ispitivanja mutagenosti, uz korištenje nekoliko sustava testova, nisu otkrila da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

Prilikom primjene jednokratne doze ramiprila primijećeno je ireverzibilno oštećenje bubrega u vrlo mladih štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Piramil 1,25 mg tablete

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, precipitirani (E551)
glicinklorid
gliceroldibehenat.

Piramil 2,5 mg tablete

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, precipitirani (E551)
glicinklorid
gliceroldibehenat
željezov oksid, žuti (E 172).

Piramil 5 mg tablete

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, precipitirani (E551)
glicinklorid
gliceroldibehenat
željezov oksid, crveni (E 172).

Piramil 10 mg tablete

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, precipitirani (E551)
glicinklorid
gliceroldibehenat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Lijek se čuva u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Unutarnje pakiranje:

OPA/AL/PVC-AL ili OPA/AL/PE/PE/AL blister ili AL/LDPE/LDPE/AL strip

Veličina pakiranja:

28 tableta Piramil 1,25 mg

30 tableta Piramil 1,25 mg

50 tableta Piramil 1,25 mg

Unutarnje pakiranje:

OPA/AL/PE/PE/AL ili OPA/AL/PVC-AL
blister

Veličina pakiranja:

28 tableta Piramil 2,5 mg

50 tableta Piramil 2,5 mg

60 tableta Piramil 2,5 mg

28 tableta Piramil 5 mg

50 tableta Piramil 5 mg

60 tableta Piramil 5 mg

28 tableta Piramil 10 mg

50 tableta Piramil 10 mg

60 tableta Piramil 10 mg

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Piramil 1,25 mg: HR-H-927909633

Piramil 2,5 mg: HR-H-972574567

Piramil 5 mg: HR-H-759044958

Piramil 10 mg: HR-H-370066521

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24. lipanj 2005./30. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan 2025.