

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Prilen 2,5 mg tablete  
Prilen 5 mg tablete  
Prilen 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg, 5 mg ili 10 mg ramiprila

#### **Pomoćne tvari s poznatim učinkom:**

Svaka Prilen 2,5 mg tableta sadrži 155,0 mg laktoze hidrata.  
Svaka Prilen 5 mg tableta sadrži 94,0 mg laktoze hidrata.  
Svaka Prilen 10 mg tableta sadrži 193,2 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Prilen 2,5 mg tablete su žute, neobložene, okrugle bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, približnog promjera 8 mm. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

Prilen 5 mg tablete su ružičaste, neobložene, okrugle bikonveksne tablete, s urezom na jednoj strani približnog promjera 6,5 mm. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

Prilen 10 mg tablete su bijele do skoro bijele, neobložene, okrugle bikonveksne tablete, s urezom na jednoj strani približnog promjera 9 mm. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije.
- Prevencija 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),
  - dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika (vidjeti dio 5.1).
- Liječenje bolesti bubrega:
  - glomerularna dijabetička nefropatija u početnom stadiju, definirana prisustvom mikroalbuminurije,
  - manifestna glomerularna dijabetička nefropatija definirana kao makroproteinurija u bolesnika s najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika (vidjeti dio 5.1)

- manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija definirana kao makroproteinurija  $\geq 3$  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

Preporučuje se Prilen tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Prilen tablete se mogu uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka, s obzirom da hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2).

Prilen tablete treba progutati s tekućinom. Ne smije ih se žvakati ili drobiti.

### **Odrasli**

#### Bolesnici liječeni diureticima

Nakon uvođenja terapije Prilen 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 Prilen tabletama (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hipertenzijom kod kojih se ne prekine terapija diureticima, liječenje Prilen tabletama treba započeti dozom od 1,25 mg. Također je potrebno pratiti bubrežnu funkciju te serumsku koncentraciju kalija. Daljnju dozu Prilen tableta treba prilagoditi prema ciljnom krvnom tlaku.

#### **Hipertenzija**

Dozu treba prilagoditi prema profilu svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4) i kontroli krvnog tlaka. Prilen tablete se mogu koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Početna doza

Davanje Prilen tableta treba započeti postupno s početnom preporučenom dozom od 2,5 mg dnevno.

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

#### Titiranje 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 Prilen tableta iznosi 10 mg. Obično se lijek uzima jednom dnevno.

#### **Prevencija kardiovaskularnih bolesti**

##### Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Prilen tableta jednom dnevno.

##### Titiranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, 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 Prilen tableta 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 ramiprila jednom dnevno.

##### **Titriranje i doza održavanja**

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

#### ***Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika***

##### **Početna doza:**

Preporučena početna doza je 2,5 mg Prilen tableta jedanput dnevno.

##### **Titriranje i doza održavanja**

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg Prilen tableta nakon jednog do dva tjedna liječenja te na 10 mg nakon dodatnih dva do tri tjedna. Ciljna dnevna doza iznosi 10 mg.

#### ***Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom kao makroproteinurija $\geq 3$ g/dnevno***

##### **Početna doza:**

Preporučena početna doza je 1,25 mg ramiprila jednom dnevno.

##### **Titriranje i doza održavanja**

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te 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 ramiprila dnevno.

##### **Titriranje i doza održavanja**

Prilen tablete 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 srčanim zatajenjem***

#### **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 ramiprila dvaput dnevno tijekom dva dana. Dozu zatim treba povećati na 2,5 mg i 5 mg dvaput dnevno. Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

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 ciljane doze održavanja od 5 mg dvaput dnevno.

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

Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

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 jednom dnevno. Svako povećanje doze treba provoditi s posebnom pozornošću.

### **Posebne populacije**

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

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

- ako je klirens kreatinina  $\geq 60$  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 iznosi 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg; lijek treba primijeniti nekoliko sati nakon provođenja hemodijalize

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, liječenje Prilen tabletama može se započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom i uz najveću dopuštenu dnevnu dozu od 2,5 mg.

#### *Starije osobe*

Početna doza treba biti manja, a naknadno titriranje doze treba provoditi postupno, zbog povećane mogućnosti neželjenih učinaka, posebno u vrlo starih i osjetljivih bolesnika. Treba razmotriti započinjanje terapije 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 ne mogu se dati specifične preporuke o doziranju.

### Način primjene

Za oralnu primjenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili 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).
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).
- 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 Prilena 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).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### ***Posebne populacije***

###### *Trudnoća:*

ACE inhibitori, kao što je ramipril, ili blokatori angiotenzin II receptora se ne smiju koristiti za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora te treba, ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

##### ***Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije***

###### *Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron*

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

Visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron 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 (npr. stenoza aortne ili mitralne valvule)
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom
- bolesnici kod 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 popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja terapije (u bolesnika sa srčanim zatajenjem treba, međutim, procijeniti korisnost tih korektivnih radnji s obzirom 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, hiperkalijemije i smanjenje 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 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 srčano zatajenje 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*

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

#### *Praćenje funkcije bubrega*

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

#### *Preosjetljivost/Angioedem*

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

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramipriplom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/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 puteva ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potrebna 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 Prilen tabletama treba prekinuti te je potrebno odmah uvesti hitnu terapiju. Bolesnike treba držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog prestanka simptoma.

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

#### *Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije*

Vjerojatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena povećava se s istodobnom primjenom ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije Prilen tabletama prije desenzibilizacije.

#### *Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija*

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, može doći do hiperkalijemije u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, bolesnika u poodmakloj dobi (> 70 godina), bolesnika s

nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), kalij štedeće diuretike, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge djelatne tvari koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi ili u bolesnika koji se nalaze u stanjima, kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. 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: Hiponatrijemija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

#### 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 poremećenom funkcijom bubrega, s istodobnom bolesti vezivnog tkiva (npr. lupus erythematosus ili skleroderma) 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.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **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, hiperkalijemija 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

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

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 teške anafilaktoidne reakcije (vidjeti poglavlje 4.3). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

### Mjere opreza pri primjeni

#### *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 povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju 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.

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

*Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, dokfazosin, prazosin, tamulosin, 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 Prilen tableta:* 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:* moguće su hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

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

*Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin*



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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Prilen se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a kontraindiciran je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja 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 trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3 „Neklinički podaci o sigurnosti primjene“).

Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

##### Dojenje

S obzirom da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostatni (vidjeti dio 5.2), ne preporučuje se primjena Prilen tableta te je za vrijeme dojenja poželjno koristiti druge vrste liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene, osobito kad se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.

#### **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 Prilen tablete. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima tijekom nekoliko sati.

#### **4.8. Nuspojave**

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

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

##### Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

Vrlo često ( $\geq 10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Eozinofilija	smanjeni broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), 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 ( <i>SIADH</i> )
<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	vertoglavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski napadaj, poremećene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj peckanja po tijelu, parozmija

<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamućen vid	konjunktivitis		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			oštećenje sluha, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda, uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, smanjeni ortostatski krvni tlak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hiperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su i smrtni ishodi, povezani s, uporabom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, zatvor, suha 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, osobito makulopapularni	angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija fotosjetljivosti	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>		poremećena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija ureje i kreatinina u krvi			
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija, smanjeni libido			ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Bol u prsištu, umor	vrućica (pireksija)	astenija		

<i>lijeka</i>					
---------------	--	--	--	--	--

## **Pedijatrijska populacija**

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

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis „često“ ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji te „manje često“ ( $\geq 1/1,000$  i  $< 1/100$ ) u odraslih.
- konjuktivitis „često“ ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji te „rijetko“ ( $\geq 1/10,000$  i  $< 1/1,000$ ) u odraslih
- tremor i urtikarija „manje često“ ( $\geq 1/1,000$  i  $< 1/100$ ) u pedijatrijskoj populaciji, a „rijetko“ u odraslih ( $\geq 1/10,000$  i  $< 1/1,000$ ).

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 vraćanja 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: angiotenzi 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 bradikininina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovodi 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 1-2 sata nakon oralne primjene. Najveća učinkovitost jednokratne doze, obično se postiže 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze, obično traje 24 sata.

Najveći antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom, obično je uočljiv nakon 3-4 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
	%	%		
<b>Svi bolesnici</b>	<b>n=4,645</b>	<b>n=4,652</b>		
<b>Primarni kombinirani događaji</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infarkt miokarda</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Moždani udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Sekundarni ishodi</b>				

Smrtni ishod (bez obzira na uzrok)	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog srčanog zatajenja	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikacije povezane s dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Tijekom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE, proučavan 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 faktorom rizika), s hipertenzijom ili normotenzijom. 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 multicentričkoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj s paralelnom skupinom, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak terapije 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) naprama -0,88 (1,03) ml/min/mjesec, 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 transplatacija 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

dogadjaji 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 oko 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, placebo 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 od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih, 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 s postupnim povećanjem doze i naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (*withdrawal study*) u trajanju od 4 tjedna, 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. Biodostupnost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi 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

Vežanje 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.



Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje 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, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primjena jednokratne 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 poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

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

#### Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen, zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. 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 ispitivan je na 30 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika, u dobi od 2-16 godina, s tjelesnom težinom  $\geq 10$  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 dosegnute su unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata pokazivao 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 pokazala je razinu izloženosti usporedivu s onom u odraslih nakon primjene ramiprila u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg u djece rezultirala je u razinama izloženosti koje su bile veće 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 majmunima, uz dnevne doze od 250 mg/kg/d. Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 (štakori), 2,5 (psi) i 8 (majmuni) mg/kg/d, bez štetnih učinaka.

Kliničke studije reproduktivne toksičnosti ramiprila na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i 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**

#### Prilen 2,5 mg tablete

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev hidrogenkarbonat  
natrijev stearilfumarat  
željezov oksid, žuti (E 172)

#### Prilen 5 mg tablete

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev hidrogenkarbonat  
natrijev stearilfumarat  
željezov oksid, žuti (E 172)  
željezov oksid, crveni (E 172)

#### Prilen 10 mg tablete

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev hidrogenkarbonat  
natrijev stearilfumarat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (4x7) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.  
30 (3x10) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.  
56 (8x7) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.  
60 (6x10) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

Prilen 2,5 mg tablete: HR-H-429078167  
Prilen 5 mg tablete: HR-H-778376781  
Prilen 10 mg tablete: HR-H-655664468

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.05.2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 14.01.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. svibnja 2023.