

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RAMED 1,25 mg tablete: jedna tableta sadrži 1,25 mg ramiprila.
RAMED 2,5 mg tablete: jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.
RAMED 5 mg tablete: jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.
RAMED 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

RAMED 1,25 mg tablete: jedna tableta sadrži 79,5 mg laktoza hidrata.
RAMED 2,5 mg tablete: jedna tableta sadrži 155 mg laktoza hidrata.
RAMED 5 mg tablete: jedna tableta sadrži 94 mg laktoza hidrata.
RAMED 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 193,2 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

RAMED 1,25 mg tablete su ovalne, ravne, bijele do gotovo bijele boje.

RAMED 2,5 mg tablete su žute, ovalne, ravne s urezom na jednoj strani i na rubovima te oznakom R2. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

RAMED 5 mg tablete su ružičaste, ovalne, ravne s urezom na jednoj strani i na rubovima te oznakom R3. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

RAMED 10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ovalne, ravne, s urezom na jednoj strani i na rubovima te oznakom R4. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ramipril je indiciran za:

- Liječenje hipertenzije.
- Prevenciju kardiovaskularnih bolesti tj. smanjivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika koji boluju od:
 - manifestne aterotrombotske kardiovaskularne bolesti (pozitivni anamnestički podaci o postojanju koronarne bolesti srca, moždanog udara ili perifernih vaskularnih bolesti)

H A L M E D
11 - 01 - 2023
ODOBRENO

- dijabetesa s najmanje jednim faktorom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dio 5.1.).
- Liječenje bubrežnih bolesti:
 - glomerularne dijabetičke nefropatije u početnom stadiju, definirane prisutnošću mikroalbuminurije,
 - manifestne glomerularne dijabetičke nefropatije definirane makroproteinurijom u bolesnika s najmanje jednim faktorom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dio 5.1.)
 - manifestne glomerularne nedijabetičke nefropatije definirane makroproteinurijom ≥ 3 g/dan (vidjeti dio 5.1.).
- Liječenje simptomatskog zatajivanja srca.
- Sekundarnu prevenciju nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima zatajivanja srca, ako se s liječenjem započne nakon više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Bolesnici koji uzimaju diuretike

Nakon početka terapije s ramiprilom može doći do pojave hipotenzije. Veća je vjerojatnost njene pojave u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Stoga se preporučuje oprez jer ovakvi bolesnici mogu imati smanjeni volumen plazme i/ili manjak soli.

Ukoliko je to moguće, treba prekinuti terapiju s diuretikom 2 do 3 dana prije početka terapije s ramiprilom (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s hipertenzijom u kojih se ne prekida terapija s diuretikom, liječenje s ramiprilom treba započeti s dozom od 1,25 mg. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju te kalij u serumu. Doza ramiprila se potom treba prilagoditi ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi individualno svakom bolesniku ovisno o zdravstvenom stanju (vidjeti dio 4.4.) i krvnom tlaku.

Ramipril se može primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Početna doza lijeka

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

U bolesnika u kojih je sustav renin-angiotenzin-aldosteron izrazito aktiviran može doći do značajnog pada krvnog tlaka nakon početne doze lijeka. U ovakvih bolesnika preporučuje se pojačani liječnički nadzor te početak terapije s dozom od 1,25 mg (vidjeti dio 4.4.).

Titracija i doza održavanja

Početna doza može se udvostručiti u intervalima od svaka 2 do 4 tjedna kako bi se postupno postigle ciljne vrijednosti krvnog tlaka.

Najveća dopuštena dnevna doza ramiprila iznosi 10 mg.

Lijek se uobičajeno primjenjuje jednom dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih incidenata

Početna doza lijeka

Preporučena početna doza lijeka iznosi 2,5 mg ramiprila jednom dnevno.

Titracija i doza održavanja

Ovisno o podnošljivosti lijeka, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu nakon 1 do 2 tjedna primjene te, zatim, nakon sljedećih 2 do 3 tjedna, povećavati dozu do ciljne doze održavanja koja iznosi 10 mg ramiprila jednom dnevno (također vidjeti iznad „Bolesnici koji uzimaju diuretike“).

Liječenje bubrežnih bolesti

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza lijeka

Preporučena početna doza lijeka iznosi 1,25 mg ramiprila jednom dnevno.

Titracija i doza održavanja

Ovisno o podnošljivosti lijeka, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 2,5 mg nakon 2 tjedna, a zatim na 5 mg nakon daljnja 2 tjedna.

Bolesnici s dijabetesom i barem jednim faktorom kardiovaskularnog rizika

Početna doza lijeka

Preporučena početna doza lijeka iznosi 2,5 mg ramiprila jednom dnevno.

Titracija i doza održavanja

Ovisno o podnošljivosti lijeka, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg nakon 1 do 2 tjedna, a zatim na 10 mg nakon daljnja 2 ili 3 tjedna. Ciljna doza održavanja je 10 mg jednom dnevno.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom i makroproteinurijom ≥ 3 g/dan

Početna doza lijeka

Preporučena početna doza lijeka iznosi 1,25 mg ramiprila jednom dnevno.

Titracija i doza održavanja

Ovisno o podnošljivosti lijeka, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 2,5 mg nakon 2 tjedna, a zatim na 5 mg nakon daljnja 2 tjedna.

Simptomatsko zatajivanje srca

Početna doza lijeka

U bolesnika na stabilnoj terapiji s diureticima preporučena početna doza iznosi 1,25 mg dnevno.

Titracija i doza održavanja

Ramipril treba titrirati na način da se doza udvostručuje nakon 1 do 2 tjedna sve do najveće dnevne doze od 10 mg.

Preporučuje se lijek podijeliti u dvije doze dnevno.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda sa zatajivanjem srca

Početna doza lijeka

Nakon 48 sati od infarkta miokarda u klinički i hemodinamički stabilnog bolesnika, početna doza iznosi 2,5 mg dva puta dnevno kroz 3 dana. Ukoliko bolesnik ne podnosi dobro dozu od 2,5 mg, tada treba primijeniti početnu dozu od 1,25 mg dva puta dnevno kroz 2 dana prije nego se doza udvostruči na 2,5 mg te 5 mg dva puta dnevno. Ukoliko se doza ne može povećati na 2,5 mg dva puta dnevno, tada liječenje treba prekinuti (također vidjeti iznad „Bolesnici koji uzimaju diuretike“).

Titracija i doza održavanja

Ovisno o podnošljivosti lijeka, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu nakon 1 do 3 dana sve do ciljane doze održavanja od 5 mg dva puta dnevno.

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

Ukoliko se doza ne može povećati na 2,5 mg dva puta dnevno, tada liječenje treba prekinuti.

Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ukoliko se donese odluka za liječenje ovakvih bolesnika, tada se preporučuje terapiju započeti s dozom 1,25 mg jednom dnevno te bolesnika držati pod pojačanim liječničkim nadzorom kod svakog povećanja doze.

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Dnevnu dozu u ovih bolesnika treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2.):

- **klirens kreatinina ≥ 60 ml/min** – nije potrebno prilagođavati početnu dozu od 2,5 mg jednom dnevno. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 10 mg.
- **klirens kreatinina 30 – 60 ml/min** - nije potrebno prilagođavati početnu dozu od 2,5 mg jednom dnevno. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg.
- **klirens kreatinina 10 – 30 ml/min** – početna doza iznosi 1,25 mg jednom dnevno. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg.
- **bolesnici s hipertenzijom na hemodijalizi** – ramipril se može u manjoj mjeri ukloniti hemodijalizom. Početna doza iznosi 1,25 mg jednom dnevno. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg. Lijek se mora primijeniti nekoliko sati nakon hemodijalize.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.)

U ovih bolesnika liječenje ramiprilom treba započeti isključivo pod strogim liječničkim nadzorom. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 2,5 mg ramiprila.

Starije osobe

Početna doza mora biti manja, a titracija doze mora biti izrazito postupna zbog veće mogućnosti nuspojava u vrlo starih i slabih bolesnika. Treba razmotriti početak liječenja sa smanjenom dozom lijeka od 1,25 mg.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene ramiprila nije utvrđena u ovoj populaciji. Trenutno dostupni podaci o ramiprilu nalaze se u dijelu 4.8., 5.1., 5.2. i 5.3. ovog sažetka. Iz dostupnih podataka nisu moguće točne preporuke o doziranju.

Način primjene

RAMED se primjenjuje kroz usta.

Preporučuje se uzimati tablete svaki dan u isto vrijeme.

RAMED se može uzimati prije obroka, uz ili nakon obroka jer unos hrane ne utječe na njegovu bioraspoloživost (vidjeti dio 5.2.).

RAMED tablete trebaju se progutati cijele s tekućinom. Ne smiju se žvakati ili drobiti.

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 anamnezi (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 sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- izvantjelesni postupci liječenja u kojima dolazi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.)
- hemodinamski značajne stenoze renalne arterije (obostrane) ili unilateralne stenoze renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.)
- hipotenzija ili hemodinamski nestabilni bolesnici
- istodobna primjena RAMED tableta s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije bolesnika

Trudnice

Ne smije se započeti liječenje s ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili blokatori angiotenzin II receptora tijekom trudnoće. Ukoliko se kontinuirana terapija s ACE inhibitorima smatra nužnom, tada treba u bolesnica koje planiraju trudnoću primijeniti neki drugi antihipertenziv koji ima potvrđenu sigurnost primjene u trudnoći.

Liječenje s ACE inhibitorima/ blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti u slučaju potvrde trudnoće te ako je prikladno započeti terapiju s drugim lijekom (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

Bolesnici s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom

U bolesnika s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom postoji rizik od značajnog akutnog pada krvnog tlaka te narušavanja bubrežne funkcije, kao posljedice inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), a naročito u slučajevima istodobne primjene diuretika kada se liječenje s diuretikom ili ACE inhibitorom tek započinje ili kod prvog povećanja doze jednog ili drugog lijeka.

Značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava treba očekivati te je nužan liječnički nadzor zajedno s praćenjem krvnog tlaka u sljedećih bolesnika:

- bolesnici s teškom hipertenzijom
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajivanjem 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 u kojih postoji drugi funkcionalni bubreg
- bolesnici u kojih postoji ili u kojih može doći do smanjivanja volumena plazme ili količine soli (uključujući bolesnike koji uzimaju diuretike)
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnici koji trebaju veću operaciju ili tijekom anestezije s lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito, se preporučuje napraviti korekcije u hidrataciji, hipovolemiji ili nedostatku soli prije početka liječenja (ovakve korekcije treba pažljivo provoditi u bolesnika sa zatajivanjem srca kako ne bi došlo do volumskog preopterećenja).

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 provoditi samo 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

Preporučuje se prekinuti terapiju s ACE inhibitorima, poput ramiprila, jedan dan prije operativnog zahvata, ukoliko je to moguće.

Nadzor bubrežne funkcije

Potrebno je pratiti i procijeniti funkciju bubrega prije i tijekom liječenja te prilagoditi doziranje, naročito u prvim tjednima liječenja.

Potrebno je pojačani nadzor u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik narušavanja bubrežne funkcije, a naročito u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih s 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 sakubitrila/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.). Potrebno 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, terapiju s ramiprilom treba prekinuti te je potrebno odmah uvesti odgovarajuću hitnu terapiju. Bolesnika treba zadržati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata te ga otpustiti iz bolnice nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih s ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). U ovih bolesnika bila je prisutna bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja).

Anafilaktička reakcija tijekom desenzibilizacije

Težina i učestalost pojave anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena su povećane tijekom terapije ACE inhibitorima. Prije desenzibilizacije treba razmotriti privremeni prekid terapije s ramiprilom.

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 antagonist 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 zabilježene pojave neutropenije/agranulocitoze, kao i trombocitopenije i anemije a također je prijavljena depresija koštane srži. Preporuča 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 erythematoses ili skleroderma) i svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dio 4.5. i 4.8.)

Etničke različitosti

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao što je slučaj i s ostalim ACE inhibitorima, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće učestalosti hipertenzije s niskim razinama renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

Zabilježena je pojava kašlja s primjenom ACE inhibitora. Karakterističan je suhi, neproduktivni, trajni kašalj koji nestaje tek s prekidom terapije. Kašalj koji je potaknut s ACE inhibitorima treba razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

RAMED sadrži laktozu.

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

RAMED sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 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 sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (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 dio 4.3.). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza pri uporabi

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.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu smanjiti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, 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 ramiprila: preporuča 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. Preporuča se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka ramiprila. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a 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

RAMED se ne preporuča 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 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 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 dio 4.3. i 4.4.).

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave ramiprila (npr. simptomi sniženog krvnog tlaka poput omaglice) mogu narušiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i vrijeme reakcije, stoga ovo predstavlja rizik u onim situacijama gdje su ove sposobnosti nužne (npr. vožnja ili rad na stroju).

Ove nuspojave se naročito mogu pojaviti na početku terapije ili prilikom prelaska s drugih lijekova na ramipril. Stoga se ne preporučuje voziti niti upravljati strojevima kroz nekoliko sati nakon prve doze lijeka ili kod povećanja doze lijeka tijekom terapije.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju angioedem, hiperkalijemiju, 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 ($\geq 1/10\ 000$ 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
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</u>		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
<u>Poremećaji imunološkog sustava:</u>					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<u>Endokrini poremećaji:</u>					<u>sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)</u>
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane:</u>	povišena razina kalija u krvi	anoreksija, smanjeni apetit			smanjena razina natrija u krvi
<u>Psijhijatrijski poremećaji:</u>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj koncentracije
<u>Poremećaji živčanog sustava:</u>	glavobolja, omaglica	vrtoglavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj peckanja, parosmija
<u>Poremećaji oka:</u>		smetnje vida, uključujući	konjunktivitis		

		zamagljen vid			
<u>Poremećaji uha i labirinta:</u>			oštećenje sluha, tinitus		
<u>Srčani poremećaji:</u>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<u>Krvožilni poremećaji:</u>	hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:</u>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu, nazalna kongestija			
<u>Poremećaji probavnog sustava:</u>	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u 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, zatvor, suhoća usta	glositis		aftozni stomatitis
<u>Poremećaji jetre i žuči:</u>		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog	kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepato-		akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim

		bilirubina	celularno oštećenje)		slučajevima sa smrtnim ishodom)
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</u>	osip, posebice makulopapularni	angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija fotoosjetljivosti	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem alopecija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</u>	spazam mišića, mijalgija	artralgija			
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</u>		narušena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</u>		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija

<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka:</u>	bol u prsištu, umor	pireksija	astenija		
--	---------------------	-----------	----------	--	--

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila bila je ispitana u 325 djece i adolescenata u dobi od 2 do 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 pojavljuju se često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji, dok se u odraslih pojavljuju manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- konjunktivitis se pojavljuje često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji, dok se u odraslih pojavljuje rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
- tremor i urtikarija se pojavljuju manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, dok se u odraslih pojavljuju rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$).

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 predoziranja s ACE inhibitorima mogu uključivati pojačanu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita te zatajivanje 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; kinaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu 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.

Farmakodinamički učinci

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. Vrhunac učinka jednokratne doze, obično se postiže 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimum antihipertenzivnog učinka 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.

Zatajivanje 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/zaštita bubrega

Provedena je preventivna placebo kontrolirana studija (HOPE studija) u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji u više od 9200 bolesnika. U studiju su bili uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (pozitivni anamnestički podaci o koronarnoj bolesti srca, moždanom udaru ili bolesti perifernih krvnih žila) ili dijabetesom s barem jednim faktorom rizika (potvrđena mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, smanjena 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=4.645	N=4.652		

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 (0,7 – 0,9)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Smrt kardiovaskularnog 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 – 84)</i>	<i>< 0,001</i>
Sekundarni ishodi				
<i>Smrti 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 pectoris</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87 – 1,10)</i>	<i>Nije značajno</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>

Tijekom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE, proučavan je učinak dodatne terapije s ramiprilom u dozi od 10 mg već postojećoj terapiji u usporedbi s placebom u 3577 normotenzivnih ili hipertenzivnih bolesnika u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje granice za godine) koji pretežito boluju od dijabetesa tipa II i u kojih je prisutan barem jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika.

Primarna analiza je pokazala jasan razvoj nefropatije u 117 (6,5%) bolesnika na terapiji s ramiprilom i 149 (8,4%) bolesnika na terapiji s placebom, što odgovara vrijednosti RRR 24%; 95% CI [3 - 40], p=0,027.

U multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj REIN studiji s paralelnim skupinama, procjenjivao se učinak ramiprila na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) u 352 normotenzivnih ili hipertenzivnih bolesnika (18 do 70 godina starosti) koji boluju od blage (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom >1 i <3 g/24h) ili teške proteinurije (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom ≥3 g/24h) 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/mjeseću, p = 0,038. Razlika između skupinama bila je 0,34 [0,03 – 0,65] mjesečno te oko 4 ml/min/godini; 23,1% bolesnika u skupini koja je uzimala 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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, 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 uključila je više od 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znakovima zatajivanja srca nakon potvrđenog infarkta miokarda. Liječenje ramiprilom započeto je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci, mortalitet u skupini bolesnika liječenih ramiprilom bila je 16,9% te 22,6% u bolesnika liječenih placebo. Ovo označava apsolutno smanjenje mortaliteta od 5,7% te smanjenje relativnog 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 do 16 godina, bolesnici su dobivali nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se dostigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih, na osnovi tjelesne mase. Nakon 4 tjedna terapije, 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 smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s utvrđenom hipertenzijom.

Navedeni učinak nije zabilježen 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 pacijenata u dobi od 6 do 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 tri ispitivane doze [niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg), visoka doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila temeljene na tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearan 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 sustava, a najveća koncentracija ramiprila u plazmi postigne se unutar 1 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 doze od 2,5 mg i 5 mg iznosi 45%.

Najveće koncentracije ramiprilata u plazmi (jedinog aktivnog metabolita ramiprila) postižu se od 2 do 4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata u plazmi, nakon uzimanja uobičajenih doza jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana primjene.

Distribucija

Vežanje ramiprila na proteine u serumu iznosi oko 73%, a ramiprilata oko 56%.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se u najvećoj mjeri izlučuju putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi se smanjuje u više faza. 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 danih jednom dnevno, efektivan poluvijek života ramiprilata iznosi 13 do 17 sati za doze od 5 do 10 mg te dulje za niže doze od 1,25 do 2,5 mg. Ova 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 oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega smanjeno je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a klirens ramiprilata putem bubrega je proporcionalno povezan sa klirensom kreatinina. Posljedica ovoga su povišene razine ramiprilata u plazmi, koje se sporije smanjuju nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen, uslijed smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika ne razlikuju se od onih koje su prisutne u bolesnika 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 istraživao je u 30 pedijatrijskih pacijenata s hipertenzijom u dobi od 2 do 16 godina te tjelesnom masom ≥ 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 javljaju se unutar 2 do 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 povećavaju se s povećanjem dobi djece za svaku dozirnu skupinu. Doza od 0,05 mg/kg je u djece postigla razinu izloženosti organizma lijeku usporedive s vrijednostima u odraslih koji se liječe s dozom ramiprila od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg je u djece dovela do razine izloženosti koja je veća od najveće preporučene doze od 10 mg/dan u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala akutnu toksičnost u glodavaca i pasa. Kliničke studije kronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. U sve tri životinjske vrste nađeni su poremećaji u razinama elektrolita u plazmi te promjene u krvnoj slici. Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, zabilježeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna pri dnevnim dozama od 250 mg/kg. Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 (štakori), 2,5 (psi) i 8 (majmuni) mg/kg, 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

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

RAMED 2,5 mg tablete još sadrže

željezov oksid, žuti (E172)

RAMED 5 mg tablete još sadrže

željezov oksid, žuti i crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci (1,25 mg tablete).

2 godine (2,5 mg, 5 mg i 10 mg tablete).

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

H A L M E D
11 - 01 - 2023
ODOBRENO

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

RAMED 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tablete: 28 (4x7) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.
RAMED 2,5 mg, 5 mg tablete: 56 (8x7) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAMED 1,25 mg tablete: HR-H-829519331
RAMED 2,5 mg tablete HR-H-713108101
RAMED 5 mg tablete: HR-H-249286992
RAMED 10 mg tablete: HR-H-427980603

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. lipnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. siječnja 2023.

H A L M E D
11 - 01 - 2023
ODOBRENO