

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ramipril Mibe 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 5 mg ramiprila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 tableta sadrži 96,47 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetlo ružičaste, bikonveksne tablete oblika kapsule s razdjelnim urezom na jednoj strani i bočnim plohama, dimenzija 9,0 x 4,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti - smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta:

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

Liječenje bolesti bubrega:

- glomerularna dijabetička nefropatija u početnom stadiju, definirana prisutnošću mikroalbuminurije;
- manifestna glomerularna dijabetička nefropatija, definirana makroproteinurijom u bolesnika s najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1.);
- manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija, definirana makroproteinurijom ≥ 3 g/dan (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 primjenom lijeka započne više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za postizanje doze 2,5 mg ramiprila, Ramipril Mibe 5 mg tablete imaju razdjelni urez pomoću kojega se tableta može prelomiti na dvije jednake polovice koje sadrže po 2,5 mg ramiprila.

Doza 1,25 mg ramiprila ne može se postići korištenjem lijeka Ramipril Mibe 5 mg tablete. Za postizanje doze 1,25 mg ramiprila trebaju se koristiti drugi lijekovi koji sadrže ramipril, a kojima se može postići ta doza.

Odrasli

Bolesnici liječeni diureticima

Nakon početka terapije ramiprilom, može doći do hipotenzije. Veća vjerojatnost za hipotenziju postoji u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Stoga je potreban oprez jer u ovih bolesnika može postojati manjak volumena i/ili soli.

Ako je moguće, liječenje diuretikom treba prekinuti 2 do 3 dana prije započinjanja terapije ramiprilom (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s hipertenzijom u kojih liječenje diuretikom nije prekinuto, liječenje ramiprilom treba započeti dozom od 1,25 mg. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i razinu kalija u serumu. Daljnje doziranje ramiprila treba biti prilagođeno ciljnom krvnom tlaku.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi individualnom profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka.

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

Početna doza

Liječenje ramiprilom treba započeti postupno, s preporučenom početnom 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.).

Titriranje i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u razmaku od dva do četiri tjedna kako bi se progresivno dostigao ciljni krvni tlak.

Najveća dopuštena dnevna doza ramiprila je 10 mg. Obično se lijek uzima jednom dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu nakon jednog ili dva tjedna liječenja te zatim, nakon iduća dva do tri tjedna, povećati dozu do ciljne doze održavanja od 10 mg jednom 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 jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

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

- *Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika*

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

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

- *Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makroproteinurijom ≥ 3 g/dan*

Početna doza

Preporučena početna doza iznosi 1,25 mg jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporučeno je udvostručiti dozu na 2,5 mg jednom dnevno nakon dva tjedna liječenja te zatim, nakon sljedeća dva tjedna, povećati dozu na 5 mg.

Simptomatsko zatajenje srca

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

Ramipril Mibe tablete treba titrirati tako da se doza udvostručuje svakih jedan do dva tjedna do najveće dnevne doze od 10 mg. Preporučeno je uzimanje lijeka dva puta dnevno.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa zatajenjem srca

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dvaput dnevno tijekom tri dana, u klinički i hemodinamički stabilnih bolesnika 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, potrebno je prekinuti liječenje.

Također vidjeti doziranje u bolesnika koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

Ako je moguće, ukupnu dnevnu dozu održavanja treba podijeliti na dvije pojedinačne doze.

Dnevnu dozu treba postupno povećavati tako da se udvostručuje u intervalima od jednog do tri dana, sve do ciljne doze održavanja od 5 mg dva puta dnevno.

Ako se doza ne može povisiti na 2,5 mg dva puta dnevno, liječenje je potrebno prekinuti.

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

Posebne populacije

- *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Dnevnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba odrediti na temelju klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2.):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagoditi početnu dozu (2,5 mg/dan); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina 30-60 ml/min, nije potrebno prilagoditi početnu dozu (2,5 mg/dan); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;

- ako je klirens kreatinina 10-30 ml/min, početna doza je 1,25 mg/dan, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- u hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza je 1,25 mg/dan, a najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg; lijek treba primijeniti par sati nakon provođenja hemodijalize.

- *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.)*

Kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, liječenje ramiprilom se smije započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom s najvećom dopuštenom dnevnom dozom od 2,5 mg.

- *Starije osobe*

Početna doza treba biti manja, a daljnje titriranje doze treba provoditi postupno zbog veće mogućnosti neželjenih učinaka, osobito u vrlo starih i krhkih bolesnika. Treba razmotriti započinjanje terapije smanjenom početnom dozom od 1,25 mg ramiprila.

- *Pedijatrijska populacija*

Ramipril Mibe tablete nisu preporučene za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti. 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

Tablete se uzimaju kroz usta. Treba ih progutati s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti. Ovaj lijek preporučuje se uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Tablete se mogu uzeti prije, tijekom ili nakon jela jer hrana ne utječe na bioraspodjivu ramiprilata (vidjeti dio 5.2.).

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 sakubitrilom/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.)
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- ramipril se ne smije koristiti u bolesnika s hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima
- istodobna primjena Ramipril Mibe tableta 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 receptora angiotenzina II, ne smiju se koristiti tijekom trudnoće. Bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je postojeću terapiju zamijeniti drugim antihipertenzivnim lijekovima koji su sigurni za primjenu u trudnoći, osim u slučaju da je nastavak terapije ACE inhibitorom/blokatorom receptora angiotenzina II neophodan.

Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorom/blokatorom receptora angiotenzina II treba prekinuti te po potrebi započeti zamjensko liječenje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron su pod povećanim rizikom od akutnog, izraženog pada krvnog tlaka i pogoršanja bubrežne funkcije zbog inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), osobito kad se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daje po prvi put ili kod prvog povećanja doze.

Visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron se može očekivati te je nužan 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 aortnog ili mitralnog zaliska)
- bolesnici s unilaternalnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom
- bolesnici u kojih postoji ili se može razviti manjak tekućine ili soli (uključujući bolesnike na diureticima)
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnici koji će biti podvrgnuti većoj operaciji ili tijekom anestezije s lijekovima koji izazivaju hipotenziju

Općenito se preporuča ispraviti dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli prije započinjanja liječenja (međutim, u bolesnika sa zatajenjem srca, treba dobro procijeniti korist takvih korektivnih mjera u odnosu na rizik od prevelikog povećanja volumena).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

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

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

Prolazno ili trajno zatajenje srca nakon infarkta miokarda

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

Starije osobe

Vidjeti dio 4.2.

Operativni zahvati

Preporučuje se prekid terapije ACE inhibitorima, kao što je ramipril, jedan dan prije operativnog zahvata, kad god je to moguće.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba pratiti prije i tijekom liječenja te prilagoditi doziranje, osobito u prvim tjednima liječenja. Osobito pažljivo praćenje je potrebno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, osobito u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca 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 ramiprilom 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 putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, terapiju ramiprilom treba prekinuti. Odmah treba primijeniti hitno liječenje. Bolesnike treba imati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog prestanka simptoma.

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

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i druge alergene, povećane su tijekom istodobne primjene ACE inhibitora. Treba razmisliti o privremenom prekidu terapije ramiprilom prije desenzibilizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

Hiperkalemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, može doći do hiperkalemije u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u bolesnika u podmakloj dobi (> 70 godina), u bolesnika s nekontroliranim dijabetesom, u bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge djelatne tvari koje povišuju koncentraciju kalija u plazmi i 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: Hiponatremija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, rijetko su opažene, a također je zabilježena depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se uočila moguća leukopenija. Savjetuje se češće praćenje kod početka liječenja te u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, istodobnom bolesti vezivnog tkiva (npr. sistemski eritematozni lupus ili sklerodermija) i u svih onih 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 negroidne rase nego u drugih rasa. Kao i kod primjene drugih ACE inhibitora, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika negroidne rase, nego u bolesnika drugih rasa što je vjerojatno uzrokovano većom učestalošću hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika negroidne rase.

Kašalj

Kašalj je zabilježen kod primjene ACE inhibitora. Kašalj je karakteristično suh, neproduktivan, trajan, a nestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorom treba biti razmotren kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Ramipril Mibe tablete sadrže 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, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Kontraindicirane kombinacije

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

Izvantjelesni postupci liječenja koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što je dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti primjenu druge vrste 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 hiperkalemija. 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.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): može se očekivati povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2. o diureticima).

Vazopresorski simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila: preporučuje se praćenje krvnog 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 stoga može doći do povećane toksičnosti litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidijabetički lijekovi, uključujući inzulin: može doći do hipoglikemijskih reakcija. Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi.

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

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

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak liječenja ACE inhibitorom nije neophodan, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivnim lijekom koji ima utvrđen sigurnosni profil u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, ACE inhibitor treba odmah ukinuti te po potrebi uvesti zamjenski antihipertenzivni lijek.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) u ljudi (vidjeti također 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 promatrati zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostatni (vidjeti dio 5.2.), njegova primjena tijekom dojenja se ne preporučuje te se savjetuje liječenje drugim lijekovima koji imaju bolje utvrđene sigurnosne profile za vrijeme dojenja, osobito za vrijeme dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu smanjiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te stoga predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti od osobite važnosti (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili kod prelaska s drugih lijekova na ovaj lijek. 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 uključuju angioedem, hiperkalemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, ozbiljne kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je definirana prema kategorijama učestalosti: 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 (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su poredane prema ozbiljnosti, počevši od najozbiljnijih.

POREMEĆAJI KRVII LIMFNOG SUSTAVA	manje često: eozinofilija rijetko: smanjen broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih stanica, snižen hemoglobin, smanjen broj trombocita nepoznato: depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	nepoznato: anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povišena razina antinuklearnih protutijela
ENDOKRINI POREMEĆAJI	nepoznato: Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	često: povišena razina kalija u krvi manje često: anoreksija, smanjen apetit nepoznato: smanjena razina natrija u krvi
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	manje često: depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju rijetko: konfuzija nepoznato: smetnje koncentracije
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	često: glavobolja, omaglica manje često: vrtoglavica, parestezije, ageuzija, disgeuzija rijetko: tremor, poremećaj ravnoteže nepoznato: cerebralna ishemija uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski napadaj, oštećene psihomotorne sposobnosti, osjećaj peckanja, parosmija
POREMEĆAJI OKA	manje često:

	<p>smetnje vida uključujući zamagljen vid</p> <p>rijetko: konjunktivitis</p>
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	<p>rijetko: oštećenje sluha, tinitus</p>
SRČANI POREMEĆAJI	<p>manje često: ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem</p>
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	<p>često: hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa</p> <p>manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine</p> <p>rijetko: vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis</p> <p>nepoznato: Raynaudov fenomen</p>
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	<p>često: neproduktivan podražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja</p> <p>manje često: bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija</p>
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	<p>često: upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, neugoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje</p> <p>manje često: pankreatitis (u iznimnim slučajevima su zabilježeni slučajevi sa smrtnim ishodom povezani s primjenom ACE inhibitora), porast razine enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena uključujući gastritis, konstipacija, suha usta</p> <p>rijetko: glositis</p> <p>nepoznato: aftozni stomatitis</p>
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	<p>manje često: povišena razina jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina</p> <p>rijetko: kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje</p> <p>nepoznato: akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)</p>
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	<p>često: osip, posebice makulo-papularni</p> <p>manje često: angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva nastala kao posljedica angioedema može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza</p> <p>rijetko: eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza</p> <p>vrlo rijetko: reakcija fotoosjetljivosti</p> <p>nepoznato: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i>, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija</p>
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG	<p>često: spazam mišića, mijalgija</p>

SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	manje često: artralgija
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAĆNOG SUSTAVA	manje često: oštećena funkcija bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, povećano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana razina ureje u krvi, povećana razina kreatinina u krvi
POREMEĆAJI REPRODUKTIVNOG SUSTAVA I DOJKI	manje često: prolazna erektilna impotencija, smanjen libido nepoznato: ginekomastija
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	često: bol u prsištu, umor manje često: pireksija rijetko: astenija

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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u odraslih.
- konjuktivitis; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) u odraslih
- tremor i urtikarija; manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, a rijetko u odraslih ($\geq 1/10\ 000$ 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 povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje

Bolesnika treba pažljivo nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za ponovno uspostavljanje hemodinamičke stabilnosti uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Aktivni metabolit ramiprila, ramiprilat, slabo se odstranjuje iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovodi do vazodilatacije.

Budući da angiotenzin II također stimulira izlučivanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje lučenja aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji u bolesnika negroidne rase (afro-karipska skupina) s hipertenzijom (hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku razinu renina), nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamički učinci

Antihipertenzivna svojstva

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

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

Najveći antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom obično postaje očit nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine.

Nagli prekid liječenja ramiprilom ne dovodi do brzog i pretjeranog povratnog povećanja krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i srčanim glikozidima (po izboru), dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao korisne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni tlakovi punjenja lijeve i desne klijetke, smanjen ukupni periferni krvožilni otpor, povećan minutni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Također je smanjio neuroendokrinu aktivaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija/nefroprotekcija

Provedena je preventivska placebo kontrolirana studija (HOPE studija) u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji u više od 9200 bolesnika. U ovu studiju su bili uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti zbog aterotrombotske kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili šećerne bolesti s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokazana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, niska razina HDL kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da je ramipril statistički značajno smanjio incidenciju infarkta miokarda, smrti od kardiovaskularnih uzroka i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani ishodi).

HOPE studija: glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik	p-vrijednost
--	----------	---------	-----------------	--------------

			(interval pouzdanosti 95%)	
	%	%		
Svi bolesnici	n=4645	N=4652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Smrt od kardiovaskularnih uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundarni ishodi				
Smrt bilo kojeg uzroka	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 pektorisa	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikacije povezane sa šećernom bolesti	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

U MICRO-HOPE studiji, unaprijed definiranoj podstudiji studije HOPE, istraživao se učinak dodatka ramiprila od 10 mg postojećoj terapiji nasuprot placebo u 3577 bolesnika u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), većinom sa šećernom bolesti tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), s normotenzijom ili hipertenzijom.

Primarna analiza je pokazala da se u 117 (6.5%) bolesnika koji su uzimali ramipril i u 149 (8.4%) bolesnika koji su uzimali placebo, razvila očita nefropatija, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40%], $p=0.027$.

U multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, paralelnoj, placebo kontroliranoj studiji REIN, cilj je bio procijeniti učinak liječenja ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (GFR) u 352 normotenzivna ili hipertenzivna bolesnika (u dobi od 18 do 70 godina) koji imaju blagu (prosječna vrijednost izlučivanja proteina urinom > 1 i < 3 g/24 sata) ili tešku proteinuriju (≥ 3 g /24 sata) zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Objе subpopulacije su bile prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (ispitivanje prerano prekinuto zbog pozitivnog učinka u grupi koja je primala ramipril) pokazala je da je srednja mjesečna vrijednost smanjenja GFR bila niža u bolesnika koji su uzimali ramipril nego u onih koji su uzimali placebo; -0.54 (0.66) nasuprot -0.88 (1.03) ml/min/mjesec, $p=0.038$. Razlika između grupa je iznosila 0.34 [0.03-0.65] na mjesec i otprilike 4 ml/min/godini; 23,1% bolesnika u grupi koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod – udvostručenje početne koncentracije kreatinina u serumu i /ili završnu fazu bubrežne bolesti (ESRD) (potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega) nasuprot 45,5% bolesnika u grupi koja je primala placebo ($p=0,02$).

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

AIRE studija je uključivala više od 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znakovima zatajenja srca nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Liječenje ramiprilom je započeto 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci, mortalitet u bolesnika koji su primali ramipril iznosio 16,9%, a u onih koji su uzimali placebo 22,6%. To znači apsolutno smanjenje smrtnosti od 5,7% i relativno smanjenje rizika od 27% (95% CI [11-40%]).

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, koje je obuhvaćalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% s primarnom hipertenzijom), u dobi od 6-16 godina, bolesnici su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih, na temelju tjelesne mase. 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 u 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") povišenog dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka, ali ne i statistički značajan povrat na početne vrijednosti, kod 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 masi. 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 gastrointestinalnog sustava: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Na osnovu nalaza izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i na njega ne utječe značajno prisutnost hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se postižu 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon doziranja jednom na dan uobičajenim dozama ramiprila, postiže se otprilike četvrtog dana liječenja.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Izlučivanje metabolita je primarno putem bubrega.

Koncentracije se ramiprilata u plazmi smanjuju polifaznim tijekom. Zbog svojeg snažnog, zasićenog vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat pokazuje produljenu završnu fazu izlučivanja pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila primjenjivanih jednom dnevno, efektivno poluvrijeme eliminacije ramiprilata je iznosilo 13-17 sati za doze 5-10 mg, a za doze 1,25-2,5 mg je bilo dulje. Ova razlika je povezana sa zasićenjem kapaciteta enzima za vezanje ramiprilata.

Primjena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mlijeku u koncentracijama u kojima bi se mogli otkriti. Međutim, učinak višekratnih doza nije poznat.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega je smanjeno u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećanih koncentracija ramiprilata u plazmi koje se smanjuju sporije nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, usporen je metabolizam ramiprila u ramiprilat zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povećane. Međutim, vršne se koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika ne razlikuju od onih koje su utvrđene u osoba s normalnom jetrenom funkcijom.

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 u 30 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 2-16 godina, s 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 dosegnute su unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata pokazivao je visoku korelaciju s logaritmom tjelesne mase ($p < 0,01$), kao i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećali su se s povećanjem dobi djece za svaku doznu 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 u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa. Studije kronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste otkrivene su naznake poremećaja elektrolita u plazmi i promjene krvne slike. Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, primijećeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna, uz dnevne doze od 250 mg/kg/d. Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 (štakori), 2,5 (psi) i 8 (majmuni) mg/kg/d, bez štetnih učinaka.

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 mase 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
boja PB24877 Pink:

laktoza hidrat
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (4x7) tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-660836631

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. prosinca 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. svibnja 2022.