

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ramipril Genericon 2,5 mg tablete
Ramipril Genericon 5 mg tablete
Ramipril Genericon 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Ramipril Genericon 2,5 mg tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.
Jedna Ramipril Genericon 5 mg tableta sadrži 5 mg ramiprila.
Jedna Ramipril Genericon 10 mg tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 tableta od 2,5 mg sadrži 158,8 mg laktoza hidrata.
1 tableta od 5 mg sadrži 96,47 mg laktoza hidrata.
1 tableta od 10 mg sadrži 193,2 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ramipril Genericon 2,5 mg tablete su žute, ovalne s urezom i utisnutim „R“/„2“, dimenzija 10,0 mm x 5,0 mm.
Ramipril Genericon 5 mg tablete su ružičaste, ovalne s urezom i utisnutim „R“/„3“, dimenzija 8,8 mm x 4,4 mm.
Ramipril Genericon 10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ovalne s urezom i utisnutim „R“/„4“, dimenzija 11,0 mm x 5,5 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije
- Prevencija kardiovaskularnih bolesti - smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika:
 - s manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u povijesti bolesti) ili
 - 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 liječenjem započne nakon više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Bolesnici liječeni diureticima

U početku liječenja ramiprilom može doći do razvoja hipotenzije; veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Potrebno je biti oprezan u tim slučajevima, jer u tih bolesnika može doći do nedostatka volumena i/ili soli. Ako je moguće, liječenje diureticima treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja ramiprilom (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hipertenzijom kod kojih se ne prekine terapija diureticima, liječenje ramiprilom treba započeti dozom od 1,25 mg. Potrebno je kontrolirati funkciju bubrega i koncentraciju kalija u serumu. Daljnje doziranje ramiprila treba prilagoditi ciljnim vrijednostima krvnog tlaka.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi individualno, prema profilu svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4) i kontroli krvnog tlaka. Ramipril se može primijeniti 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. U bolesnika s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron može doći do pretjeranog pada krvnog tlaka nakon uzimanja početne doze. Takvim bolesnicima preporučuje se početna doza od 1,25 mg, a liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika (vidjeti dio 4.4).

Titriranje i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u razmaku od dva do četiri tjedna kako bi se progresivno postigla ciljna vrijednost krvnog tlaka. Najveća dopuštena doza ramiprila je 10 mg dnevno. Obično se doza uzima jednom dnevno.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg ramiprila jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Dozu treba povećavati postupno, ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari. Preporučuje se udvostručiti dozu nakon jednog do dva tjedna liječenja, zatim nakon dodatna dva do tri tjedna, povećati dozu na ciljnu dozu održavanja od 10 mg ramiprila jednom dnevno.

Vidjeti također doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

Dozu treba povećavati postupno, ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 2,5 mg jednom dnevno nakon dva tjedna liječenja te zatim na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg ramiprila jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Dozu treba povećavati postupno, ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg ramiprila nakon jednog do dva tjedna liječenja te zatim na 10 mg nakon dodatna dva do tri tjedna. Ciljna dnevna doza je 10 mg.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makroproteinurijom ≥ 3 g/dan

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

Dozu treba povećavati postupno, ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 2,5 mg nakon dva tjedna liječenja te zatim na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Simptomatsko zatajenje srca

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

Ramipril treba titrirati tako da se doza udvostruči svakih tjedan do dva tjedna do najveće dnevne doze od 10 mg. Preporučuje se podijeliti dozu na dvije primjene dnevno.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa srčanim zatajenjem

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dva puta dnevno tijekom tri dana, za klinički i hemodinamički stabilne bolesnike, 48 sati nakon infarkta miokarda. Ako bolesnik ne podnosi dobro početnu dozu od 2,5 mg, treba primijeniti dozu od 1,25 mg dva puta dnevno kroz dva dana, a zatim dozu treba povećati na 2,5 mg te 5 mg dva puta dnevno. Ako nije moguće povećanje doze na 2,5 mg dvaput dnevno, tada liječenje treba prekinuti.

Vidjeti također doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

Dnevnu dozu treba postupno povećavati tako da se doza udvostruči u intervalima od jednog do tri dana, sve dok se ne postigne ciljna doza od 5 mg dva puta dnevno.

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

Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem. Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ako se donese odluka o liječenju takvih bolesnika, preporučuje se započeti liječenje dozom od 1,25 mg jednom na dan, a svakom daljnjem povećanju doze treba pristupiti s posebnim oprezom.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Dnevnu dozu za bolesnike s oštećenjem bubrega treba odrediti na temelju klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2):

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

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2)

U bolesnika s oštećenjem jetre, liječenje Ramipril Genericonom treba započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom i uz najveću dopuštenu dozu ramiprila od 2,5 mg.

Starije osobe

Početna doza treba biti manja, posebice u vrlo starih i osjetljivih bolesnika, a naknadno titriranje doze treba provoditi postupno, zbog veće mogućnosti neželjenih učinaka. Potrebno je razmotriti započinjanje terapije sa smanjenom početnom dozom ramiprila od 1,25 mg.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene ramiprila u djece još uvijek nije utvrđena.

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 za doziranje.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Preporučuje se uzimati Ramipril Genericon svaki dan u isto vrijeme.

Ramipril Genericon može se uzeti neovisno o jelu, jer unos hrane ne utječe na njegovu bioraspoloživost (vidjeti dio 5.2).

Ramipril Genericon treba uzeti uz dovoljnu količinu tekućine. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili bilo koji drugi ACE inhibitor (ACE = angiotenzin konvertirajući enzim).
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora (AIIRA)).
- Izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- Izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Ramipril Genericonom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Ramipril se ne smije koristiti u bolesnika u hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima.
- Istodobna primjena Ramipril Genericonom 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 skupine bolesnika

Trudnoća:

ACE inhibitori, poput ramiprila, ili blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se koristiti tijekom trudnoće.

Osim ako je liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora apsolutno neophodno, liječenje treba prije planirane trudnoće zamijeniti s drugim antihipertenzivnim liječenjem kojem je utvrđen sigurnosni profil u trudnoći.

Čim se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti te ako je to primjereno, započeti s drugim antihipertenzivnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici s visokim rizikom za razvoj hipotenzije

Bolesnici s povećanom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteron sustava

U bolesnika s povećanom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteron sustava, povećan je rizik od naglog i značajnog pada krvnog tlaka i pogoršanja funkcije bubrega uslijed ACE inhibicije. Ovo se posebice odnosi na slučajeve kada je ACE inhibitor primijenjen prvi puta ili prvi puta u kombinaciji s diuretikom ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava koja zahtijeva liječnički nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka, može se očekivati u sljedećih bolesnika:

- bolesnika s teškom hipertenzijom;
- bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca;
- bolesnika s hemodinamički značajnim problemima u protoku krvi u lijevoj klijetki pri punjenju ili pražnjenju (npr. stenoza aortne ili mitralne valvule);
- bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom;
- bolesnika s manifestnim ili latentnim nedostatkom tekućine ili soli (uključujući bolesnike na diureticima);
- bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom;
- bolesnika koji trebaju biti podvrgnuti velikom operativnom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji mogu izazvati hipotenziju.

Prije početka liječenja općenito se preporučuje korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli (međutim, u bolesnika sa zatajenjem srca takve mjere treba pažljivo razmotriti u odnosu na rizik volumnog 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 samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Prolazno ili trajno zatajenje srca nakon infarkta miokarda

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

Inicijalna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2

Operativni zahvati

Ako je moguće, preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima poput ramiprila jedan dan prije operacije.

Praćenje funkcije bubrega

Prije i tijekom liječenja treba kontrolirati funkciju bubrega, te dozu treba odgovarajuće prilagoditi, posebice u prvim tjednima liječenja. Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)

zahtijevaju posebno pažljiv nadzor. Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebice u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Preosjetljivost/Angioedem

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril, zabilježena je pojava angioedema (vidjeti dio 4.8).

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotriplom, 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 racekadotriplom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Ako se za vrijeme liječenja Ramipril Genericonom pojavi angioedem, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i započeti hitnu terapiju. Bolesnika treba nadzirati najmanje 12 do 24 sata te otpustiti iz bolnice samo nakon potpunog povlačenja simptoma.

U bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima poput ramiprila, zabilježeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.8). Ovi bolesnici patili su od bolova u abdomenu (s ili bez mučnine i povraćanja).

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

ACE inhibicija povećava vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene. Stoga je potrebno razmotriti privremeni prekid liječenja Ramipril Genericonom prije desenzibilizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući s ramipriplom. 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 podmakloj dobi (> 70 godina), bolesnika s nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora 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 ramipriplom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se napraviti kontrolu leukocita kako bi se dijagnosticirala moguća leukopenija. U početku liječenja preporučuju se češće kontrole kao i u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, bolesnika koji boluju od kolagenoza (npr. eritematozni lupus ili skleroderma) te u svih bolesnika koji se istodobno liječe s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Etničke razlike

ACE inhibitori uzrokuju angioedem češće u bolesnika crne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa.

Kao i drugi ACE inhibitori, moguće je da ramipril ima manji učinak na sniženje krvnog tlaka u bolesnika crne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa; vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

Kašalj je zabilježen u povezanosti s liječenjem ACE inhibitorima. Karakterističan je suhi, neproduktivni, trajni kašalj koji nestaje tek s prekidom terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze kašlja.

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

Ramipril Genericon 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 angiodema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Izvantjelesni postupci liječenja pri kojima krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, poput hemodijalize ili hemofiltracije s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereze s dekstran sulfatom, može uzrokovati teške anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje neophodno, mora se razmotriti primjena drugog tipa membrane za dijalizu 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 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.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje snižavaju krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzozin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazozin):

Moguće je pad krvnog tlaka (vidjeti dio 4.2 o diureticima).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak Ramipril Genericon:

Preporučuje se redovita kontrola krvnog tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici:

Povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).

Litijske soli:

ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija te tako povećati toksični učinak litija. Zbog toga je potrebno redovito pratiti serumsku koncentraciju litija.

Antidijetici, uključujući inzulin:

Može doći do razvoja hipoglikemije. Preporučuju se redovite kontrole glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina:

Može se očekivati da će doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka Ramipril Genericon. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i NSAID povećava rizik od slabljenja funkcije bubrega i porasta serumske koncentracije kalija.

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.

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:

Ne preporučuje se primjena Ramipril Genericon tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika ne može se isključiti.

Osim ako je nastavak liječenja ACE inhibitorima apsolutno neophodan, liječenje treba prije planirane trudnoće zamijeniti s drugim antihipertenzivnim liječenjem koje ima utvrđeni sigurnosni profil za liječenje tijekom trudnoće.

Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ako je primjereno, započeti s alternativnim liječenjem.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće ima fetotoksičan učinak na ljude (slabljenje funkcije bubrega, oligohidraminoza, poremećaj okoštavanja lubanje), te može potaknuti toksične učinke kod novorođenčadi (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti također dio 5.3).

Ako se izlaganje ACE inhibitorima dogodilo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se napraviti ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Novorođenčad čije majke su uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje:

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni ramiprila tijekom dojenja (vidjeti dio 5.2), ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja. Prednost treba dati alternativnim liječenjima s utvrđenim sigurnosnim profilom za liječenje tijekom dojenja, posebice pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi niskog tlaka, poput omaglice) mogu smanjiti bolesnikovu mogućnost koncentracije i odgovora te stoga predstavljaju rizik u određenim situacijama koje zahtijevaju te sposobnosti (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

To se najčešće događa na početku liječenja ili prilikom promjene lijeka. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila navodi trajni, suhi kašalj i reakcije uslijed pada krvnog tlaka. Teške nuspojave uključuju angioedem, hiperkalijemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške reakcije na koži i neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost pojave nuspojava je definirana prema sljedećim kategorijama:

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

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

<i>Organski sustav</i>	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		eozinofilija	smanjen broj leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj eritrocita i trombocita, smanjenje koncentracije hemoglobina		depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<i>Endokrini poremećaji</i>					sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povišena razina kalija u serumu	anoreksija, gubitak apetita			smanjena razina natrija u serumu
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaji	zbunjenost		poremećaj koncentracije

		spavanja uključujući somnolenciju			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica	vrtočavica, parestezije, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija uključujući ishemični udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotorne sposobnosti, osjećaj peckanja, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamagljen vid	konjunktivitis		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			poremećaj sluha, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, smanjeni ortostatski krvni tlak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov sindrom
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	suhi nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, bol 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	glositis		aftozni stomatitis

		abdomena, uključujući gastritis, konstipacija, suhoća usta			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povišena koncentracija jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepatocelularno oštećenje)		akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima fatalni)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	egzantem, posebice makulopapulozni	angioedem, u iznimnim slučajevima opstrukcija respiratornog trakta uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod); pruritus; hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija fotoosjetljivosti	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	grčevi u mišićima, mialgija	artralgija			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, povećana diureza, pogoršanje ranije postojeće proteinurije, povišenje uree u serumu, povišenje kreatinina u serumu			
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na</i>	bol u prsnom košu, umor	vrućica	astenija		

<i>mjestu primjene</i>					
------------------------	--	--	--	--	--

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila ispitivana je u 325 djece i adolescenata u dobi od 2 do 16 godina u dva klinička ispitivanja. Dok su priroda i ozbiljnost nuspojava slične onima u odraslih, učestalost sljedećih nuspojava je veća u djece:

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis su „česte“ nuspojave ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji i "manje česte" ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u odrasloj populaciji.
- konjunktivitis je "česta" nuspojava ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji dok je u odrasloj populaciji "rijetka" nuspojava ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).
- tremor i urtikarija su "manje česte" nuspojave ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji dok su u odrasloj populaciji "rijetke" nuspojave ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

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 ACE inhibitorima uključuju pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje:

Bolesnika treba pažljivo pratiti. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Mjere koje treba poduzeti uključuju primarnu detoksikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) te mjere za ponovno uspostavljanje hemodinamske ravnoteže, npr. primjena alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid).

Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, je teško dijalizibilan.

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 dipeptidil karboksipeptidazu I (također poznat kao angiotenzin konvertirajući enzim ili kininaza II). Ovaj enzim u plazmi i tkivima katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktornu tvar angiotenzin II te razgradnju vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina rezultiraju vazodilatacijom.

S obzirom na to da angiotenzin II stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat također uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječno su osobe crne rase s hipertenzijom (afro-karipski bolesnici) – populacija s hipertenzijom s niskom aktivnosti renina – pokazale slabiji odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima u odnosu na bolesnike drugih rasa.

Farmakodinamički učinci

Antihipertenzivna svojstva:

Primjena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Obično ne dolazi do značajne promjene protoka plazme kroz bubrege i brzine glomerularne filtracije. U bolesnika s hipertenzijom, primjena ramiprila rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem položaju i pri stajanju, bez kompenzatornog povećanja brzine otkucaja srca.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze nastupa približno 1 – 2 sata nakon oralne primjene. Najveći učinak jednokratne doze obično se postiže 3 do 6 sata nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom obično se postiže nakon 3 – 4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak održava dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine. Nagli prekid liječenja ramiprilom ne rezultira brzim i prekomjernim povišenjem krvnog tlaka (rebound).

Zatajenje srca:

Pored uobičajenog liječenja diureticima i mogućnosti liječenja srčanim glikozidima, ramipril ima dokazani učinak u bolesnika sa zatajenjem srca sa stupnjem II-IV po NYHA klasifikaciji. Djelatna tvar ima pozitivni učinak na hemodinamiku srca (smanjenje tlaka punjenja lijevog i desnog ventrikula, smanjenje ukupnog otpora perifernih žila, povećanje istisnog minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa). Ramipril također smanjuje neuroendokrinološku aktivaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija/zaštita bubrega

U sklopu placebo kontroliranog preventivnog ispitivanja (HOPE studija), više od 9200 bolesnika primilo je ramipril uz svoje standardno liječenje. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s povećanim rizikom kardiovaskularnih bolesti nakon aterotrombotske kardiovaskularne bolesti (s prethodnom koronarnom bolesti srca, moždanim udarom ili perifernom vaskularnom bolešću u anamnezi) ili dijabetes melitusom te s najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povišeni ukupni kolesterol, niska razina HDL kolesterola ili pušenje). Ispitivanjem je dokazano da ramipril statistički značajno smanjuje učestalost 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>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Moždani udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundarni ishodi				
<i>Smrt iz bilo kojeg razloga</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Revaskularizacija</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacija zbog zatajenja srca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikacije povezane</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

<i>s dijabetesom</i>				
----------------------	--	--	--	--

Tijekom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE – proučavan je učinak primjene 10 mg ramiprila kao dodatak postojećem liječenju u odnosu na placebo, na 3577 normotenzivnih ili hipertenzivnih bolesnika u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), uglavnom s dijabetesom tipa 2 (te dodatno s najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika). Prve analize pokazale su da se kod 117 (6,5%) bolesnika koji su primali ramipril te kod 149 (8,4%) onih koji su primali placebo razvila očita nefropatija, koja je odgovarala relativnom smanjenju rizika (RRR = relative risk reduction) od 24%; interval pouzdanosti (CI): 95% [3 - 40], $p = 0,027$.

U REIN ispitivanju – multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s usporednom skupinom – procijenjen je učinak liječenja ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) u 352 normotenzivna i hipertenzivna bolesnika (starosti: 18 – 70 godina) koji su bolovali od blage (npr. srednje izlučivanje proteina u urinu > 1 i < 3 g/24 sata) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 sata) uslijed kronične nedijabetičke nefropatije. Obje podskupine 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; $-0,54$ ($0,66$) u usporedbi s $-0,88$ ($1,03$) ml/min/mjeseč, $p = 0,038$. Razlika između skupina bila je $0,34$ [$0,03 - 0,65$] mjesečno i prosječno 4 ml/min/godina; $23,1\%$ bolesnika iz skupine koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod ispitivanja, odnosno udvostručenje početne vrijednosti kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bolesti bubrega (potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega); u placebo skupini ova vrijednost bila je $45,5\%$ ($p = 0,02$).

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 bilo je ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

AIRE kliničko ispitivanje uključilo je više od 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znakovima zatajenja srca nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Liječenje ramiprilom započeto je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Ispitivanjem je dokazano da je mortalitet u fazi praćenja nakon infarkta miokarda (prosječnog trajanja 15 mjeseci) bio $16,9\%$ u bolesnika koji su

primali ramipril, a 22,6% u bolesnika koji su primali placebo. Ovo predstavlja apsolutno smanjenje mortaliteta za 5,7% te smanjenje relativnog rizika za 27% (CI: 95% [11 – 40%]).

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% s primarnom hipertenzijom), u dobi od 6-16 godina, bolesnici su primali niske, srednje ili visoke doze ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doze za odrasle od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg na osnovi tjelesne težine. Nakon četiri tjedna, ramipril se pokazao nedjelotvornim u ciljanom ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je pri najvišoj dozi utjecao na smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka. I srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajnu redukciju i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Navedeni učinak nije bio vidljiv u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s postupnim povećanjem doze i naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (withdrawal study) u trajanju od 4 tjedna, provedenom na 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") i dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka, ali ne statistički značajan povratak na osnovne vrijednosti, za sve tri ispitivane doze: niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) ili 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; vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom sustavu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata iznosi 45% nakon oralne primjene 2,5 i 5 mg ramiprila.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Smanjenje koncentracija ramiprilata u plazmi je polifazično. Uslijed snažnog, zasićenog vezanja na ACE i sporog odvajanja od enzima, ramiprilat pokazuje produženu terminalnu fazu eliminacije s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluživot ramiprilata u plazmi je 13-17 sati pri dozi od 5-10 mg ramiprila, a značajno je duži kod nižih doza (1,25-2,5 mg) ramiprila. Ta razlika povezana je 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. Međutim, nije poznat učinak nakon višekratnog doziranja.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2):

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, izlučivanje ramiprilata bubrezima je smanjeno; a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo rezultira povećanjem

koncentracije ramiprilata u plazmi koja se smanjuje sporije u usporedbi s osobama koje nemaju oštećenje funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2):

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, aktivacija ramiprila u ramiprilat je usporena uslijed smanjene aktivnosti jetrene esteraze. Kod ovih bolesnika zabilježena je povećana koncentracija ramiprila u serumu. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u plazmi u tih bolesnika odgovaraju vršnim koncentracijama u plazmi osoba koje nemaju oštećenje jetre.

Dojenje

Primjena jednokratne oralne doze od 10 mg ramiprila nije pokazala mjerljivu prisutnost ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je na 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 2-16 godina, težine ≥ 10 kg. Nakon primjene doza od 0,05 do 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i opsežno metabolizirao u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi postignute su unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata pokazivao je visoku korelaciju s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$) kao i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije se povećavaju s povećanjem dobi djeteta za svaku dozirnu skupinu.

Doza od 0,05 mg/kg u djece pokazala je razinu izloženosti usporedivu s onima u odraslih liječenih s ramiprilom u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg u djece rezultirala je razinama izloženosti koje su bile veće od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno za odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa.

Ispitivanja kronične oralne primjene provedena na štakorima, psima i majmunima pokazala su naznake poremećaja elektrolita u plazmi kao i promjene krvne slike kod sve tri vrste.

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na štakorima, kunićima i majmunima nisu pokazala teratogena svojstva ramiprila. Nije bilo utjecaja na plodnost u mužjaka i ženki štakora.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Ramipril Genericon 2,5 mg tablete:

natrijev hidrogenkarbonat
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat
željezov oksid, žuti (E172).

Ramipril Genericon 5 mg tablete:

natrijev hidrogenkarbonat
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena

škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172).

Ramipril Genericon 10 mg tablete:
natrijev hidrogenkarbonat
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) i 90 (9x10) tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al).

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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austrija

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

Ramipril Genericon 2,5 mg tablete: HR-H-108056942
Ramipril Genericon 5 mg tablete: HR-H-723822351
Ramipril Genericon 10 mg tablete: HR-H-337767674

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.03.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. kolovoza 2020.