

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ampril 1,25 mg, tableta
Ampril 2,5 mg tableta
Ampril 5 mg tableta
Ampril 10 mg tableta
ramipril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ampril 1,25 mg tablete: bijele do skoro bijele, okrugle, izbočene tablete s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom 1.25 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: 6,5 mm.

Ampril 2,5 mg tablete: svjetlo smečkasto-žute tablete u obliku kapsule, s ukošenim rubovima i razdjelnim urezom na objema stranama. Na jednoj strani tablete je na jednoj polovici utisnuta oznaka 2.5, a na drugoj KRK. Veličina tablete: 8 x 5 mm. Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Ampril 5 mg tablete: tablete u obliku kapsule, svjetlo ružičaste boje s pojedinačnim svjetlijim i tamnijim tačkama, s ukošenim rubovima i razdjelnim urezom na objema stranama. Na jednoj strani tablete je na jednoj polovici utisnuta oznaka 5, a na drugoj KRK. Veličina tablete: 8 x 5 mm. Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Ampril 10 mg tablete: bijele do skoro bijele tablete u obliku kapsule, s ukošenim rubovima i razdjelnim urezom na objema stranama. Na jednoj strani tablete je na jednoj polovici utisnuta oznaka 10, a na drugoj KRK. Veličina tablete: 8 x 5 mm. Tableta se može dijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Kardiovaskularna preventiva: smanjivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika:

- s manifestnom aterotrombotičkom kardiovaskularnom bolesti (s anamnezom koronarne srčane bolesti ili moždane kapi ili s bolešću perifernih krvnih žila), ili
- sa šećernom bolesti i bar jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika (pogledajte poglavlje 5.1).

Liječenje bolesti bubrega:

- početne glomerularne dijabetičke nefropatije, definirane kao prisutnost mikroalbuminurije,
- manifestne glomerularne dijabetičke nefropatije, definirane kao prisutnost makroproteinurije u bolesnika s barem jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (pogledajte poglavlje 5.1),
- manifestne glomerularne nedijabetičke nefropatije, definirane kao prisutnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan (pogledajte poglavlje 5.1).

Liječenje simptomatskog srčanog popuštanja.

Sekundarna preventiva nakon akutnog infarkta miokarda: smanjivanje smrtnosti u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima srčanog popuštanja s početkom > 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2 Doziranje i način primjene

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Doziranje

Lijek Amril je preporučljivo uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Amril se može uzimati prije obroka, između obroka ili nakon njih jer hrana ne utiče na njegovu biološku raspoloživost (pogledajte poglavlje 5.2).

Amril treba uzeti s tekućinom. Tableta se ne smije gristi ili zdrobiti.

Odrasli

Bolesnici koji se liječe diureticima

Nakon uvođenja liječenja Amrilom može se pojaviti hipotenzija. Vjerovatnija je u bolesnika koji se istovremeno liječe diureticima. Zato je u takvih bolesnika potreban oprez, jer im može manjkati tekućine i/ili soli.

Ako je moguće, uzimanje diuretika treba prekinuti 2 ili 3 dana prije početka liječenja Amrilom (pogledajte poglavlje 4.4).

U hipertenzivnih bolesnika kojima nije moguće ukinuti diuretik, liječenje Amrilom treba započeti dozom 1,25 mg. Potrebno je kontrolirati rad bubrega i kalij u serumu. Dalje doziranje lijeka Amprila treba prilagoditi s obzirom na ciljni krvni pritisak.

Liječenje hipertenzije

Dozu treba prilagoditi pojedinom bolesniku s obzirom na njegove karakteristike (pogledajte poglavlje 4.4) i reguliranost krvnog tlaka.

Amril je moguće upotrebljavati u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova (*vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*). Početna doza

Liječenje lijekom Amrilom treba započeti postepeno; preporučena početna doza je 2,5 mg na dan.

Bolesnicima sa jako aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron krvni pritisak se može nakon prve doze prekomjerno sniziti. Za takve bolesnike preporučuje se početna doza 1,25 mg, a uvođenje liječenja mora prolaziti pod ljekarskim nadzorom (pogledajte poglavlje 4.4).

Titracija i doza održavanja

Doza se može podvostručiti u 2-sedmičnim do 4-sedmičnim razmacima, tako da se postepeno dostigne ciljni krvni pritisak. Najveća dozvoljena doza lijeka Amprila je 10 mg na dan. Obično se doza uzima jedanput na dan.

Kardiovaskularna preventiva

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg lijeka Amprila jedanput na dan.

Titracija i doza održavanja

Dozu treba postepeno povećavati, ovisno o tome kako bolesnik podnosi ljekovitu supstancu. Preporučuje se podvostručiti dozu nakon jedne do dvije sedmice liječenja, te je nakon dalje dvije do tri sedmice povećati do ciljne doze održavanja od 10 mg lijeka Amprila jedanput na dan. Pogledajte i doziranje za bolesnike koji se liječe diuretikom (gore).

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici sa šećernom bolesti i mikroalbuminurijom:

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg lijeka Amprila jedanput na dan.

Titracija i doza održavanja

Povećanje doze ovisno je o tome kako bolesnik podnosi ljekovitu supstancu. Preporučuje se da dnevnu dozu lijeka Amprila nakon dvije sedmice podvostručimo na 2,5 mg, a nakon dalje dvije sedmice na 5 mg.

Bolesnici sa šećernom bolesti i barem jednim kardiovaskularnim faktorom rizika

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg lijeka Amprila jedanput na dan.

Titracija i doza održavanja

Povećavanje doze ovisno je o tome kako bolesnik podnosi ljekovitu supstancu. Preporučljivo je da dnevnu dozu lijeka Amprila podvostručimo na 5 mg, a nakon dalje dvije do tri sedmice na 10 mg. Ciljna dnevna doza je 10 mg.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom, definiranom kao prisutnost makroproteinurije ≥ 3 g/dan

Početna doza

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Preporučena početna doza je 1,25 mg lijeka Amprila jedanput na dan.

Titracija i doza održavanja

Povećavanje doze ovisno je o tome kako bolesnik podnosi ljekovitu supstancu. Preporučljivo je da dnevnu dozu lijeka Amprila nakon jedne do dvije sedmice podvostručimo na 2,5 mg, a nakon dalje dvije sedmice na 5 mg.

Simptomatsko srčano popuštanje

Početna doza

Preporučena početna doza za bolesnike, stabilizirane diuretskim liječenjem, jest 1,25 mg na dan.

Titracija i doza održavanja

Ampril treba titrirati podvostručenjem doze na jednu do dvije sedmice, do najveće dnevne doze od 10 mg. Bolesnik treba uzimati lijek dvaput na dan.

Sekundarna preventiva nakon akutnog infarkta miokarda i sa srčanim popuštanjem

Početna doza

Početna doza za klinički i hemodinamski stabilnog bolesnika 48 sati nakon infarkta miokarda je 2,5 mg dvaput na dan tri dana. Ako bolesnik ne podnese početnu dozu od 2,5 mg, treba mu dva dana davati 1,25 mg dvaput na dan, prije povećanja na 2,5 mg i 5 mg dvaput na dan. Ako dozu nije moguće povećati na 2,5 mg dvaput na dan, liječenje treba prekinuti. Pogledajte i doziranje za bolesnike koji se liječe diuretikom (gore).

Titracija i doza održavanja

Dnevna doza se zatim povećava podvostručenjem doze u razmacima od jedne do dvije sedmice, sve dok se ne dostigne ciljna doza održavanja 5 mg dvaput na dan.

Ako je moguće, doza održavanja se podijeli i lijek se uzima dvaput na dan.

Ako dozu nije moguće povećati na 2,5 mg dvaput na dan, liječenje treba prekinuti. Još uvijek nema dovoljno iskustava u liječenju bolesnika s teškim srčanim popuštanjem (NYHA IV) neposredno nakon infarkta miokarda. Ako se ljekar odluči za liječenje takvog bolesnika, preporučljivo je da liječenje započne s 1,25 mg jedanput na dan i da svako povećanje doze izvrši osobito oprezno.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom treba odrediti dnevnu dozu s obzirom na klirens kreatinina (pogledajte poglavlje 5.2):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, početnu dozu (2,5 mg/dan) ne treba prilagođavati; najveća dnevna doza je 10 mg.
- ako je klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min, početnu dozu ne treba prilagođavati (2,5 mg/dan); najveća dnevna doza je 5 mg.
- ako je klirens kreatinina između 10 i 30 ml/min, početna doza je 1,25 mg/dan; najveća dnevna doza je 5 mg.
- U hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se neznatno dijalizira; početna doza je 1,25 mg/dan i najveća dnevna doza je 5 mg; lijek treba upotrijebiti nekoliko sati nakon hemodijalize.

Bolesnici s oštećenom funkcije jetre (pogledajte poglavlje 5.2)

Bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom liječenje Amprilom treba uvesti pod pomnim liječničkim nadzorom. Najveća dnevna doza za takve bolesnike je 2,5 mg lijeka Amprila.

Stariji bolesnici

Početna doza mora biti manja, a dalja titracija postepenija jer postoji veća mogućnost nuspojava, naročito u veoma starih i slabih bolesnika. U obzir dolazi manja početna doza od 1,25 mg ramiprila.

Pedijatrijska populacija

Zbog manjka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti, upotreba lijeka Amprila u djece i adolescenata do 18 godina nije preporučljiva.

Način primjene

Oralna primjena.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ljekovitu supstancu, bilo koju pomoćnu supstancu ili bilo koji inhibitor konvertaze angiotenzina (ACE) (pogledajte poglavlje 6.1).
- Anamneza angioedema (hereditarnog, idiopatskog ili angioedema zbog ACE-inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) u prošlosti).
- Izvantjelesna liječenja kod kojih krvi dolazi u dodir s negativno nabijenim površinama (pogledajte poglavlje 4.5).
- Značajna obostrana stenoza bubrežnih arterija ili stenoza bubrežne arterije solitarnog bubrega.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6).
- Ramipril se ne smije upotrebljavati u bolesnika s hipotenzijom ili hemodinamski nestabilnim stanjima.
- Istovremena primjena Amprila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istovremena primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Ampril se ne smije uključiti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne populacije

Trudnoća

Liječenje ACE-inhibitorima, kakav je ramipril, ili AIIRA, ne smije započeti za vrijeme trudnoće. U bolesnika koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uspostavljenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima/AIIRA nužno. Kod potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima/AIIRA treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom za hipotenziju

Bolesnici sa snažno aktiviranim sustavom renin-angiotenzin-aldosteron

U bolesnika sa snažno aktiviranim sustavom renin-angiotenzin-aldosteron postoji mogućnost akutnog, izrazitog pada krvnog pritiska i pogoršanja funkcije bubrega zbog inhibicije ACE, naročito ako je ACE-inhibitor ili istovremeni diuretik upotrijebljen prvi puta ili prvi puta u većoj dozi.

Značajnu inhibiciju sustava renin-angiotenzin-aldosteron treba očekivati npr. u bolesnika:

- s teškom hipotenzijom
- s dekompenziranim kongestivnim srčanim popuštanjem
- s hemodinamski signifikantnim poremećajem dotoka u lijevu klijetku ili istisne frakcije iz nje (npr. sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska)
- s jednostranom stenozom bubrežne arterije i drugim funkcionalnim bubregom
- s manjkom soli, tekućine ili mogućnošću da bi se manjak pojavio (uključujući bolesnike koji uzimaju diuretike)
- s cirozom jetre i/ili ascitesom
- s velikim operacijama ili za vrijeme anestezije anestetikima koji uzrokuju hipotenziju.

Takvi bolesnici moraju biti pod brižnim ljekarskim nadzorom, što uključuje i kontrolu krvnog pritiska. U pravilu treba prije početka liječenja ukloniti dehidraciju, hipovolemiju i manjak soli (u bolesnika sa srčanim popuštanjem treba postupke za uklanjanje tih poremećaja pažljivo odvagati u komparaciji s rizikom za volumno preopterećenje).

Prolazno ili trajno srčano popuštanje nakon infarkta miokarda

Bolesnici s rizikom za ishemiju srca ili mozga u slučaju akutne hipotenzije

Tokom razdoblja uvođenja liječenja potreban je poseban ljekarski nadzor.

Stariji bolesnici

Pogledajte poglavlje 4.2.

Operacije

Ako je moguće, liječenje ACE-inhibitorima, kakav je ramipril, treba prekinuti jedan dan prije operacije.

SmPCPIL162828_1	12.01.2021 – Updated: 12.01.2021	Page 4 of 16
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Praćenje funkcije bubrega

Prije liječenja i tokom njega treba pratiti funkciju bubrega i dozu odgovarajuće prilagoditi, naročito u prvim tjednima liječenja. Bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega treba posebno brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.2). Postoji rizik za oštećenje funkcije bubrega, naročito u bolesnika s kongestivnim srčanim popuštanjem ili nakon presađivanja bubrega.

Preosjetljivost/Angioedem

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima, uključujući ramipril, bio je opisan angioedem (pogledajte poglavlje 4.8).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartanom se ne smije započeti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze ramipril/hidrohlorotiazida (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5). Istovremena primjena ACE inhibitora sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti poglavlje 4.5). Oprez je potreban prilikom započinjanja sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, tamsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor. Odmah treba uvesti odgovarajuće liječenje. Bolesnika treba promatrati barem 12 do 24 sati i otpustiti ga tek nakon što simptomi potpuno nestanu.

U bolesnika koji se liječe ACE-inhibitorima, uključujući lijek Ampril, bio je opisan intestinalni angioedem (pogledajte poglavlje 4.8). Bolesnici su imali bolove u trbuhu (s nauzejom i povraćanjem ili bez njih).

Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije

Tokom liječenja ACE-inhibitorima povećavaju se vjerojatnost i izražajnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove kukaca i druge alergene. Prije desenzibilizacije treba prolazno prestati uzimati lijek Ampril.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici u kojih postoji rizik za pojavu hiperkalijemije su bolesnici s bubrežnom insuficijencijom, stariji bolesnici (> 70 godina), bolesnici s nereguliranom šećernom bolesti, korisnici soli kalija, diuretika koji štede kalij i drugih lijekova koji povišuju koncentraciju kalija u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina, te bolesnici s poremećajima kakvi su npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza. Ako procijenite da je istovremena primjena nabrojenih lijekova pogodna, preporučljivo je redovito kontrolirati vrijednost kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin receptora trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba se pratiti. (pogledajte poglavlje 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježili neutropeniju ili agranulocitozu, trombocitopeniju ili anemiju, a također je bila opisana depresija koštane moždine. Preporučuju se kontrole bijele krvne slike jer možemo otkriti moguću leukopeniju. Češće kontrole preporučuju se na početku liječenja, također u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili istovremenom kolagenskom bolesti (npr. s eritematoznim lupusom ili sklerodermijom) te za vrijeme liječenja sa svim lijekovima koji mogu promijeniti krvnu sliku (pogledajte poglavlja 4.5 i 4.8).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena 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 kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Etničke razlike

ACE-inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase u komparaciji s drugim rasama. Kao i drugi ACE-inhibitori, ramipril također može manje djelotvorno sniziti krvni tlak u bolesnika crne rase u usporedbi s drugim rasama, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s malom koncentracijom renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

Kašalj

Za vrijeme uzimanja ACE-inhibitora opisan je kašalj. Karakteristično je da je taj kašalj neproduktivan, uporan i nakon prekida liječenja nestane. U diferencijalnoj dijagnostici kašlja treba uzeti u obzir kašalj zbog ACE-inhibitora.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (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

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana jer se povećava rizik od angioedema (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.4). Izvantjelesna liječenja, tokom kojih krv dođe u dodir s negativno nabijenim površinama, npr. dijaliza ili hemofiltracija određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilnim membranama) i afereza lipoproteina male gustoće dekstran sulfatom, zbog većeg rizika za teške anafilaktoidne reakcije (pogledajte poglavlje 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba upotrijebiti drugu vrstu dijalizne membrane ili drugu skupinu antihipertenziva.

Mjere opreza

Soli kalija, heparin, diuretici koji štede kalij i druge lijekovite supstance koje povisuju kalij u plazmi (uključujući AIIRA, takrolimus, ciklosporin):

Iako kalijum u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, hiperkaliemija se može pojaviti u nekih bolesnika liječenih ramiprilom/hidrohlortiazidom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), dodaci kalijumu ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Također treba biti oprezan kada se ramipril/hidrohlortiazid istovremeno primjenjuje s drugim sredstvima koja povećavaju serumski kalij, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji šteti kalij poput amilorida. Stoga se kombinacija ramiprila/hidrohlortiazida sa gore spomenutim lijekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primjena indicirana, treba ih koristiti oprezno i uz često praćenje serumskog kalija.

Ciklosporin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s ciklosporinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Heparin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s heparinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol): povećana incidencija hiperkalemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge supstancai koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutno pijenje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Očekivati treba veći rizik za hipotenziju (pogledajte poglavlje 4.2 za diuretike).

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Vazopresorni simpatikomimetici i druge supstancai (npr. izoproterenol, dobutamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak lijeka Amprila: Preporučuje se kontrolirati krvni pritisak.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstancai koje mogu promijeniti broj krvnih stanica: Veća vjerojatnost hematoloških reakcija (pogledajte poglavlje 4.4).

Soli litija: Budući da ACE-inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija, toksični učinci litija mogu se povećati. Treba kontrolirati koncentraciju litija.

Antidijabetički lijekovi, uključujući inzulin: Može se pojaviti hipoglikemična reakcija. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina: Za očekivati je smanjivanje antihipertenzivnog učinka lijeka Amprila. Pored toga, istovremeno liječenje ACE-inhibitorima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima može povećati rizik za pogoršanje funkcije bubrega i povišavanje koncentracije kalija u krvi.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana, jer to povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika za angioedem (vidjeti dio 4.4).

mTOR inhibitori ili vildagliptin: povećani rizik od angioedema moguć je u bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Potreban je oprez na početku terapije (pogledati odjeljak 4.4.)

Neprilysin (NEP) inhibitori:

Zabilježen je povećan rizik od angioedema uz istovremenu primjenu ACE inhibitora i inhibitora NEP-a kao što je racecadotril (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba ACE-inhibitora je kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak u trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene ACE-inhibitorima, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. U bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s ustanovljenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima neophodno. Kod potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je pogodno, započeti alternativno liječenje.

Izlaganje ACE inhibitorima/Antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjeni rad bubrega, oligohidramniji, kasno okoštavanje lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte i poglavlje 5.3 "Pretklinički podaci o neškodljivosti"). U slučaju izloženosti ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega. Novorođenčad majki koje su uzimale ACE-inhibitore treba pomno pratiti s obzirom na hipotenziju, oliguriju i hiperkalemiju (pogledajte i poglavlja 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dovoljno informacija o uzimanju ramiprila u razdoblju dojenja (pogledajte poglavlje 5.2), ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolji izbor su alternativni lijekovi s ustanovljenim boljim sigurnosnim profilom za primjenu u razdoblju dojenja, naročito kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Neke nuspojave (npr. neki simptomi sniženog krvnog tlaka, kao što je omaglica) mogu oslabiti mogućnost koncentracije i reagiranja. Zato su opasne u okolnostima u kojima su te mogućnosti osobito važne (npr. kod upravljanja vozilima ili strojevima).

Može se to dogoditi naročito na početku liječenja ili nakon prijelaza s drugih lijekova. Nekoliko sati nakon prve doze ili kasnijih povećanja doze nije preporučljivo da bolesnik vozi ili upravlja mašinama.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Među sigurnosnim profilom ramiprila su dugotrajan suhi kašalj i reakcije zbog hipotenzije. Među ozbiljnim nuspojavama su angioedem, hiperkalijemija, oštećena funkcija bubrega ili jetre, pankreatitis, jake kožne reakcije i neutropenija/agranulocitoza.

Tabelarni pregled nuspojava

Nuspojave koje se mogu javiti tokom liječenja lijekom Amprilom, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sustave:

	Česte	Manje česte	Rijetke	Veoma rijetke	Nije poznato
<u>Bolesti krvi i limfnog sistema</u>		eozinofilija	smanjivanje broja leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjivanje broja eritrocita, snižavanje hemoglobina, smanjivanje broja trombocita		zatajivanje koštane moždine, pancitopenija, hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunološkog sistema</u>					anafilaktčke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela.
<u>Endokrini poremećaji</u>					Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH))
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	povišena razina kalija u krvi	anoreksija, smanjeni apetit			smanjena razina natrija u krvi
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj sna, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj koncentracije

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<u>Bolesti nervnog sistema</u>	glavobolja, omaglica	vertoglavica, parestezije, ageuzija, dizgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemičnu moždanu kap i tranzitorni ishemični atak, narušavanje psihomotoričkih sposobnosti, osjećaj pečenja, parozmija
<u>Očne bolesti</u>		poremećaji vida, uključujući zamagljen vid	konjunktivitis		
<u>Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta</u>			oštećenje sluha, tinitus		
<u>Srčane bolesti</u>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi			
<u>Vaskularni poremećaji</u>	Hipotenzija, smanjen ortostatski krvni pritisak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitits		Raynaudov fenomen
<u>Bolesti dišnih organa i medijastinalnog prostora</u>	neproductivan podražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanje astme, začepjenost nosa			
<u>Bolesti probavnih organa</u>	upala probavnih organa, probavni poremećaji, nelagoda u trbuhu, dispepsija, proljev, nauzeja, povraćanje	pankreatitis (izrazito iznimno bili su uz ACE-inhibitore opisani slučajevi sa smrtnim ishodom), povišenje pankreasnih enzima, angioedem tankog crijeva, bolovi u gornjem dijelu trbuha,	glositis		aftozni stomatitis

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

		uključujući gastritis, zatvor, suha usta			
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina	Holestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepato- celularno oštećenje)		Akutno zatajenje jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	Osip, posebno makulo- papularni	Angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritis, hiperhidroza	Eksfolijativni dermatitis, urtikarij, oniholiza	Reakcija foto- osjetljivosti	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem alopecija
<u>Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>	Spazam mišića, mijalgija	artralgija			
<u>Bolesti mokraćnih organa</u>		oštećenje bubrežne funkcije, uključujući akutno zatajivanje bubrega, veće izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povišenje mokraćevine u krvi, povišenje kreatinina u krvi			
<u>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</u>		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<u>Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije</u>	bol u prsima, umor	pireksija	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“ ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) u odraslih
- tremor i urtikarija „manje često“ ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, a „rijetko“ u odraslih ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$).

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Među simptomima prevelikog doziranja ACE-inhibitora mogu biti prekomjerna periferna vazodilatacija (s izrazitom hipotenzijom, šokom), bradikardija, poremećaji elektrolita i zatajivanje bubrega.

Tretman

Bolesnika treba pomno kontrolirati; liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Među postupcima koji se preporučuju su detoksifikacija (ispiranje želuca, upotreba adsorbenata) i postupci za obnovu hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, slabo se uklanja iz krvotoka hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: inhibitori konvertaze angiotenzina, jednokomponentni pripravci, ATC šifra: C09AA05.

Mehanizam djelovanja

Aktivni metabolit ramiprila, ramiprilat, koči enzim dipeptilkarboksipeptidazu I (sinonimi: konvertaza angiotenzina, kininaza II). Ovaj enzim i plazmi i tkivima katalizira pretvorbu angiotenzina I u aktivnu

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

vazokonstriktorsku supstancu angiotenzin II te razgradnju vazodilatatora bradikina. Manje nastajanje angiotenzina II i odbacivanje razgradnje bradikina uzrokuju vazodilataciju.

Budući da angiotenzin II stimulira i oslobađanje aldosterona, ramiprilat smanjuje izlučivanje aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE-inhibitorima je manji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (osoba afro-karipskog porijekla, obično s niskom aktivnosti renina) u usporedbi s drugim rasama.

Farmakodinamski učinci

Antihipertenzivna svojstva:

Primjena ramiprila izrazito smanjuje periferni krvožilni otpor. Bubrežni protok plazme i brzina glomerularne filtracije u pravilu se ne mijenjaju klinički signifikantno. Upotreba ramiprila u bolesnika s hipertenzijom snižuje krvni tlak ležeći ili stojeći, bez kompenzacijskog povećanja srčane frekvencije.

Antihipertenzivni učinak pojedinačne doze pojavljuje se u većine bolesnika približno 1 do 2 sata nakon peroralne primjene. Najveći učinak pojedinačne doze obično je dostignut kroz 3 do 6 sati nakon peroralne primjene. Antihipertenzivni učinak pojedinačne doze obično traje 24 sata.

Najveći antihipertenzivni učinak trajnog liječenja ramiprilom je u pravilu vidljiv nakon 3 do 4 tjedana. Ustanovljeno je da se antihipertenzivni učinak očuva tokom dugotrajnog liječenja koje traje 2 godine.

Nagli prekid uzimanja ramiprila ne uzrokuje brzo i prekomjerno paradoksalno povišenje krvnog pritiska.

Srčano popuštanje:

Ramipril je pored konvencionalnog liječenja diureticima i, fakultativno, srčanim glikozidima dokazano djelotvoran kod bolesnika u funkcijskim razredima od II do IV prema NYHA.

Lijek povoljno utječe na srčanu hemodinamiku (smanjivanje tlaka punjenja lijeve i desne klijetke, smanjivanje cjelokupnog perifernog krvožilnog otpora, povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa).

Također smanjuje neuroendokrinu aktivaciju.

Klinička djelotvornost i neškodljivost

Kardiovaskularna preventiva/zaštita bubrega

Provedena je preventivna, placebom kontrolirana studija (studija HOPE), u kojoj su ramipril dodali standardnom liječenju više od 2900 bolesnika. Uključeni su bili bolesnici s većim rizikom za kardiovaskularne bolesti bilo po aterotrombotičkoj kardiovaskularnoj bolesti (anamneza koronarne bolesti, moždane kapi ili bolesti perifernih krvnih žila) bilo sa šećernom bolesti i barem još jednim dodatnim čimbenikom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povišena vrijednost cjelokupnog kolesterola, niska vrijednost HDL-kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, smrti zbog kardiovaskularne bolesti i moždane kapi, samih ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

Studija HOPE: Glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (95 % interval pouzdanosti)	Vrijednost p
	%	%		
Svi bolesnici	n = 4645	n = 4652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Infarkt miokarda</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Moždana kap</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68(0,56-0,84)</i>	<i>< 0,001</i>
Sekundarni konačni ishodi				
<i>Smrt zbog bilo kojeg uzroka</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84(0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Potreba za revaskularizacijom</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87-1,10)</i>	<i>NZ</i>
<i>Hospitalizacija zbog srčanog</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,70-1,10)</i>	<i>0,25</i>

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<i>popuštanja</i>				
<i>Komplicacije povezane sa šećernom bolesti</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72-0,98)</i>	<i>0,03</i>

Studija MICRO-HOPE, unaprijed definirana podstudija studije HOPE, istražila je učinak dodatka 10 mg ramiprila trenutnoj shemi farmakoterapije u usporedbi s placebom u 3577 bolesnika, u dobi od barem ≥ 55 godina (bez gornje starosne granice), većinom sa šećernom bolesti tipa 2 (i barem još jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika) koji su bili normotenzivni ili hipertenzivni.

Primarna analiza je pokazala da se razvijena nefropatija pojavila u 117 (6,5 %) sudionika koji su dobivali ramipril i u 149 (8,4 %) onih koji su dobivali placebo, što odgovara smanjivanju relativnog rizika za 24 %; 95 % Interval pouzdanosti (IZ) [3 - 40], $p = 0,027$.

Studija REIN je bila multicentrička, randomizirana, dvostruko slijepa studija usporednih skupina, kontrolirana placebom. Cilj joj je bio ocjena učinka liječenja ramiprilom na smanjivanje brzine glomerularne filtracije (GFR) u 352 normotenzivnih ili hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 18 do 70 godina) s blagom proteinurijom (tj. s prosječnim izlučivanjem bjelancevina urinom > 1 i < 3 g/sat) ili s teškom proteinurijom (≥ 3 g/24 sata) zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Obje podpopulacije bile su prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (stratum, prijevremeno uklonjen zbog dobrobiti u skupini s ramiprilom) pokazala je da je prosječna brzina smanjivanja GFR na mjesec bila manja s ramiprilom nego s placebom: -0,54 (0,66) u usporedbi s -0,88 (1,03) ml/min/mjesec, $p = 0,038$. Razlika između skupina bila je tako 0,34 [0,03 do 0,65] na mjesec i oko 4 ml/min/godinu. U skupini s ramiprilom je kombinirani sekundarni konačni ishod podvostručenja polazišne koncentracije kreatinina u serumu i/ili terminalnog zatajivanja bubrega (potreba za dijalizom ili presađivanju bubrega) dostiglo 23,1 % bolesnika, a u skupini s placebom 45,5 % ($p = 0,02$).

Sekundarna preventiva nakon infarkta miokarda

Studija AIRE je uključila više od 2000 bolesnika s prolaznim ili trajnim kliničkim znakovima srčanog popuštanja prema dokumentiranom infarktu miokarda. Liječenje ramiprilom započelo je od 3. do 10. dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je mortalitet, nakon prosječnog 15-mjesečnog praćenja, bio među bolesnicima koje su liječili ramiprilom 16,9 % i među bolesnicima koji su dobivali placebo 22,6 %. To znači apsolutno smanjivanje mortaliteta za 5,7 % i smanjivanje relativnog rizika za 27 % (95 % IP [od 11 do 40 %]).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS): Dva velika randomizirana, kontrolisana 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 kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod 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 kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi 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 grupi 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-

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

16 godina, bolesnici su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih, na temelju tjelesne težine. Nakon 4 tjedna, ramipril se pokazao nedjelotvornim u ciljanom ishodu snižavanja sistoličkog krvnog pritiska, ali je pri najvišoj dozi uticao na smanjenje dijastoličkog krvnog pritiska. Srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska 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 sedmice, provedenom na 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") i dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka, ali ne i statistički značajan povrat na početne vrijednosti, u sve 3 ispitivane doze [niska doza (0,625 mg - 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg - 10 mg) i visoka doza (5 mg - 20 mg)] ramiprila temeljene na tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearni terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika i metabolizam

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: najveća koncentracija ramiprila u plazmi je dostignuta u jednom satu. Na temelju pojavljivanja u urinu, udio apsorpcije je barem 56 %. Prisutnost hrane u probavnim organima ne utječe bitno na nj. Biološka raspoloživost aktivnog metabolita je nakon peroralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila 45 %.

Ramiprilat, koji je jedini aktivni metabolit ramiprila, dostiže najveću koncentraciju u plazmi od 2 do 4 sata nakon uzimanja ramiprila. Nakon primjene uobičajenih doza i doziranja jedanput na dan, ramiprilat dostiže koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže približno četvrti dan liječenja ramiprilom.

Biotransformacija Vezanje ramiprila na bjelančevine u serumu je približno 73 %, a ramiprilata približno 56 %.

Metabolizam

Ramipril se skoro potpuno metabolizira u ramiprilat te u diketopiperazinski ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Izlučivanje

Metaboliti se izlučuju uglavnom kroz bubrege.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se u više faza. Zbog jake, saturabilne veze na ACE i spore disocijacije s enzima, ramiprilat ima dugu terminalnu eliminacijsku fazu kod veoma male koncentracije u plazmi.

Efektivno poluvrijeme koncentracije ramiprilata nakon višekratne primjene ramiprila jedanput na dan je kod doza od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 sati, a kod manjih doza (od 1,25 do 2,5 mg) je dulje. Razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata.

Pojedinačna oralna doza ramiprila uzrokovala je nemjerljivu koncentraciju ramiprila i njegova metabolita u majčinu mlijeku. Ipak, učinak višekratnih doza nije poznat.

Bolesnici s narušenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.2)

Bubrežno izlučivanje ramiprilata je smanjeno u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Posljedica je veća koncentracija ramiprilata u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.2)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre usporen je metabolizam ramiprila u ramiprilat zbog manje aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi tih bolesnika povećana. Ipak se najveća koncentracija ramiprilata u tih bolesnika ne razlikuje od one u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

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

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Pedijatrijska populacija

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

17 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ustanovljeno je da peroralna primjena ramiprila nema toksičnih učinaka kod glodavaca i pasa. Studije kronične oralne upotrebe provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod 3 životinjskih vrsta otkrili su promjene elektrolita u plazmi i promjene krvne slike.

Kao izraz farmakodinamskog djelovanja ramiprila, kod pasa i majmuna su otkrili izrazito povećanje jukstaglomerularnog aparata kod dnevnih doza od 250 mg/kg/dan. Štakori, psi i majmuni podnijeli su dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg bez štetnih učinaka.

Studije reproduktivnih toksičnih učinaka na štakorima, kunićima i majmunima nisu pokazale teratogena svojstva.

Fertilitet nije bio narušen niti kod mužjaka niti kod ženki štakora.

Primjena ramiprila kod ženki štakora tokom fetalnog razdoblja i dojenja, prouzročila je kod mladunčadi ireverzibilno oštećenje bubrežne funkcije (širenje bubrežnih čašica) uz dnevne doze od 50 mg/kg tjelesne mase ili više.

Opsežno testiranje mutagenosti upotrebom više testnih sustava nije pokazalo mutageno ili genotoksično djelovanje ramiprila.

Ireverzibilno oštećenje bubrega je bilo zabilježeno kod veoma mladih pacova nakon primanja pojedinačne doze ramiprila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

hipromeloza 6cP

mikrokristalinična celuloza

preželatinirani škrob

natrijev stearilfumarat

željezo-oksidi žuti (E172) - *samo za 2,5 mg tablete*

željezo-oksidi crveni (E172) - *samo za 5 mg tablete*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

Ampril 1,25 mg tableta: 3 godine

Ampril 2,5 mg tableta: 3 godine

Ampril 5 mg tableta: 3 godine

Ampril 10 mg tableta: 3 godine

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister (aluminijaska folija, OPA/Al/PVC folija): 28 tableta (4 blistera po 7 tableta), u kutiji.

Blister (aluminijaska folija, OPA/Al/PVC folija): 30 tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

Blister (aluminijaska folija, OPA/Al/PVC folija): 90 tableta (9 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

1.3.1	Ramipril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BIH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet

Ampril. tableta, 28 x 1,25 mg: 04-07.3-2-1140/22 od 11.07.2023. godine
Ampril. tableta, 30 x 1,25 mg: 04-07.3-2-11488/19 od 21.08.2020. godine
Ampril. tableta, 90 x 1,25 mg: 04-07.3-2-1141/22 od 11.07.2023. godine

Ampril. tableta, 30 x 2,5 mg: 04-07.3-2-11489/19 od 21.08.2020. godine
Ampril. tableta, 90 x 2,5 mg: 04-07.3-2-1142/22 od 11.07.2023. godine

Ampril. tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-11490/19 od 21.08.2020. godine
Ampril. tableta, 90 x 5 mg: 04-07.3-2-1143/22 od 11.07.2023. godine

Ampril. tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-11491/19 od 21.08.2020. godine
Ampril. tableta, 90 x 10 mg: 04-07.3-2-1144/22 od 11.07.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

11.07.2023.