

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampril 1,25 mg tablete
Svaka tableta sadrži 1,25 mg ramiprila.

Ampril 2,5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.

Ampril 5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 5 mg ramiprila.

Ampril 10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1,25 mg
Jedna tableta sadrži 75,53 mg laktoze i 0,54-0,57 mg natrija.

2,5 mg
Jedna tableta sadrži 147,26 mg laktoze i 1,08-1,14 mg natrija.

5 mg
Jedna tableta sadrži 89,30 mg laktoze i 1,63-1,66 mg natrija.

10 mg
Jedna tableta sadrži 183,55 mg laktoze i 3,25-3,33 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ampril 1,25 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ravne, ovalne tablete, dimenzija 8 x 4 mm.

Ampril 2,5 mg tablete su žute, ravne, ovalne tablete, dimenzija 10 x 5 mm.

Ampril 5 mg tablete su ružičaste, ravne, ovalne tablete, dimenzija 8,8 x 4,4 mm.

Ampril 10 mg tablete bijele do gotovo bijele, ravne, ovalne tablete, dimenzija 11,0 x 5,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti: smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u povijesti bolesti) ili
- 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 $\geq 3\text{g/dnevno}$ (vidjeti dio 5.1.).

Liječenje simptomatskog zatajenja srca.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca, ako se primjena lijeka započne više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se Ampril uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Ampril se može uzeti prije, za vrijeme ili poslije obroka, s obzirom da hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2.).

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

Odrasli bolesnici

Bolesnici liječeni diureticima

Nakon uvođenja terapije Ampril tabletama može se pojaviti hipotenzija; veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Stoga se preporučuje oprez jer ti bolesnici mogu imati nedostatak volumena i/ili soli.

Ako je moguće, potrebno je prekinuti liječenje diureticima 2 do 3 dana prije početka liječenja Amprilom (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s hipertenzijom u kojih se ne prekine terapija diureticima, liječenje Ampril tabletama treba započeti dozom od 1,25 mg. Također je potrebno pratiti funkciju bubrega te koncentraciju kalija u serumu. Daljnju dozu Amprila treba prilagoditi prema ciljnom krvnom tlaku.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi prema profilu svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka.

Ampril se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Početna doza

Davanje Amprila treba započeti postupno s početnom preporučenom dozom od 2,5 mg dnevno. Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron mogu iskusi pretjerani pad krvnog tlaka nakon početne doze. Takvim bolesnicima preporučuje se početna doza od 1,25 mg, a započinjanje liječenja treba provesti pod medicinskim nadzorom (vidjeti dio 4.4.).

Titriranje i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u razmaku od 2 do 4 tjedna kako bi se progresivno dostigao ciljni krvni tlak; najveća dopuštena dnevna doza Amprila iznosi 10 mg. Obično se lijek uzima jednom dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

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

Također pogledajte doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

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

Titriranje i doza održavanja

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

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makroproteinurijom ≥ 3 g/dnevno.

Početna doza

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

Titriranje i doza održavanja

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

Ampril treba titrirati tako da se doza udvostruči svakih jedan do dva tjedna do najveće dnevne doze od 10 mg. Poželjno je lijek uzimati dvaput na dan.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa srčanim zatajenjem

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dvaput dnevno tijekom tri dana, za klinički i hemodinamički stabilne bolesnike

48 sati nakon infarkta miokarda. Ako početnu dozu od 2,5 mg bolesnik ne podnosi dobro, treba primijeniti dozu od 1,25 mg dvaput dnevno tijekom dva dana. Dozu zatim treba povećati na 2,5 mg i 5 mg dvaput dnevno. Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

Dnevnu dozu treba postupno povećavati tako da se doza udvostruči u intervalima od jednog do tri dana do ciljne doze održavanja od 5 mg dvaput dnevno.

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

Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem. Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ako se donese odluka o liječenju takvih bolesnika, preporučuje se terapiju započeti dozom od 1,25 mg jednom dnevno. Svako povećanje doze treba provoditi s posebnom pozornošću.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

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

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min, početna doza je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- u hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza iznosi 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg; lijek treba primijeniti par sati nakon provođenja hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.)

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

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene ramiprila u djece još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o ramiprilu opisani su u dijelovima 4.8, 5.1, 5.2. i 5.3. međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na druge ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore (vidjeti dio 6.1.).
- Angioedem u povijesti bolesti (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II).
- Izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.).
- Izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.

- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Ramipril se ne smije koristiti u bolesnika u hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima.
- Istodobna primjena Amprila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne skupine bolesnika

Trudnoća:

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

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron

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

Visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron može se, primjerice, očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka u sljedećih bolesnika:

- bolesnici s teškom hipertenzijom,
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca,
- bolesnici s hemodinamički značajnim poteškoćama u protoku krvi u lijevoj klijetki pri punjenju i pražnjenju (primjerice stenoza aortne ili mitralne valvule),
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom,
- bolesnici u kojih postoji ili se može razviti nedostatak soli ili tekućine (uključujući bolesnike na diureticima),
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom,
- bolesnici koji trebaju veću operaciju ili tijekom anestezije s lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito, preporučuje se popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja terapije (u bolesnika sa zatajenjem srca treba, međutim, procijeniti korisnost tih korektivnih radnji s obzirom na rizik od prevelikog povećanja volumena).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, 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 specijalni medicinski nadzor.

Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

Operativni zahvati

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

Praćenje funkcije bubrega

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

Preosjetljivost/angioedem

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

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, liječenje Amprilom treba prekinuti te je potrebno odmah uvesti hitnu terapiju. Bolesnike treba držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog prestanka simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Ampril (vidjeti dio 4.8.). U tih bolesnika javljala se abdominalna bol (s ili bez mučnine i povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

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

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Ampril. 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 insuficijencijom bubrega, bolesnika u poodmakloj dobi (> 70 godina), bolesnika s nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora) ili u bolesnika koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u

serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su opažene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a također je prijavljena depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje se savjetuje u početnoj fazi liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, bolesnika s istodobnom bolesti vezivnog tkiva (npr. lupus erythematosus ili skleroderma) i svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

Prilikom primjene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakterističan je neproduktivni, trajni kašalj koji nestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

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

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranjem primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Kontraindicirane kombinacije

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

Izvantjelesni postupci liječenja pri kojima krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teške anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza pri primjeni

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu smanjiti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazozin): treba očekivati povećani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2. za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak Amprila: preporučuje se kontrola krvnoga tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lijekovi koji mogu utjecati na promjenu krvne slike: povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija te se posljedično može povećati toksični učinak litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidijabetici uključujući inzulin: moguće su hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka Amprila. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može povećati rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega te uzrokovati povećanje koncentracije kalija.

Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin: istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da terapija ACE inhibitorima/ blokatorima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3. "Neklinički podaci o sigurnosti primjene"). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

S obzirom da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostadni (vidjeti dio 5.2.), Ampril se ne preporučuje te je za vrijeme dojenja poželjno koristiti druge vrste liječenja s bolje

utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno kada se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova na Ampril. 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 uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju angioedem, hiperkalijemiju, narušenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		eozinofilija	smanjen broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje broja trombocita		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 krvi	anoreksija, smanjeni apetit			smanjena razina natrija u krvi
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj pažnje
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica	vrtohlavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj peckanja, parozmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamagljen vid	konjuktivitis		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			oštećenje sluha, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam uključujući pogoršanu astmu, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave,	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi	glositis		aftozni stomatitis

	nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	povezani s primjenom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, zatvor, suha usta			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina	kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre		akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip, posebno makulo-papularni	angioedem(u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih putova uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija fotoosjetljivosti	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, mijalgija	artralgija			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		narušena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega,			

		pojačano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na primjenu</i>	bol u prsima, umor	groznica (pireksija)	astenija		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila praćena je u 325 djece i adolescenata, u dobi od 2-6 godina tijekom 2 klinička ispitivanja.

Dok su priroda i ozbiljnost nuspojava slični onima u odraslih osoba, učestalost sljedećih nuspojava je viša u djece:

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, *česte* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji, i *manje česte* ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u odrasloj populaciji.
- konjuktivitis je *čest* u pedijatrijskoj populaciji ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), dok se u odraslih pojavljuje rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).
- tremor i urtikarija su *manje česti* ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, dok su rijetki ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) u odraslih.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, djelatni metabolit ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: konvertaza angiotenzina, kininaza II). U krvnoj plazmi i tkivima taj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u djelatni vazokonstriktor angiotenzin II i razgrađuje djelatni vazodilatator bradikinin. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i sprječavanje razgradnje bradikinina dovodi do vazodilatacije. S obzirom da angiotenzin II također stimulira aldosteron, ramiprilat dovodi do smanjenja izlučivanja aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (afro-karipska skupina, hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku koncentraciju renina), nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamička svojstva

Antihipertenzivna svojstva

Primjena ramiprila dovodi do značajnog smanjenja perifernog arterijskog otpora. Općenito, velike promjene u brzini bubrežnog protoka plazme i glomerularne filtracije u pravilu se ne događaju. Davanje ramiprila bolesnicima s hipertenzijom dovodi do sniženja arterijskog tlaka u ležećem i stojećem položaju bez kompenzacijskog povećanja srčane frekvencije.

U većine bolesnika nakon pojedinačne oralne doze antihipertenzivni učinak nastupa poslije 1 do 2 sata. Najveća učinkovitost jednokratne doze obično se postiže 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Najveći antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom obično je vidljiv nakon 3-4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak održava dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i pretjeranog povećanja krvnog tlaka (tzv. "rebound" hipertenzija).

Zatajenje srca

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i opcionalnu terapiju srčanim glikozidima, dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao pozitivne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni lijevi i desni ventrikularni tlak punjenja, smanjen ukupni periferni vaskularni otpor, povećan udarni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Lijek je također utjecao na smanjenje neuroendokrine aktivacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija / nefroprotekcija

Provedena je preventivska placebo kontrolirana studija (HOPE studija), u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji, na više od 9200 bolesnika. U studiju su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

Klinička studija HOPE: glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	relativni rizik (interval pouzdanosti 95%)	p- vrijednost
	%	%		
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>	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>Smrtni ishod bilo kojeg uzroka</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Potreba za revaskularizacijom</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 s dijabetesom</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Tijekom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE, proučavan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u usporedbi s placebom na 3577 bolesnika, u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), s pretežno dijabetesom tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), s hipertenzijom ili normotenzijom.

Primarna analiza je pokazala da je 117 (6,5%) sudionika koji su uzimali ramipril i 149 (8,4%) bolesnika na placebo razvilo očitu nefropatiju, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

U multicentričkoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj s paralelnom skupinom, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (engl. GFR) u 352 normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 18-70 godina), koji pate od blage (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom > 1 i < 3 g/24 h) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 h), zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Obje subpopulacije bile su prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (ispitivanje prerano prekinuto zbog pozitivnog učinka u skupini koja je primala ramipril) pokazala je da je srednja vrijednost mjesečnog smanjenja GFR-a niža u bolesnika koji su primali ramipril nego u bolesnika na placebo; -0,54 (0,66) prema 0,88 (1,03) ml/min/mjesecu, $p = 0,038$. Razlika između skupina je 0,34 [0,03-0,65] mjesečno i oko 4 ml/min/godini; 23,1% bolesnika u skupini koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod studije udvostručenja početne koncentracije kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bolesti bubrega (eng. ESRD, potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega) - prema 45,5% bolesnika u placebo skupini ($p = 0,02$).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

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

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

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s

ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni 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

Klinička studija AIRE obuhvatila je više od 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znakovima srčanog zatajenja, nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započela je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci smrtnost u bolesnika liječenih ramiprilom bila 16,9%, a u bolesnika na placebo 22,6%. To znači apsolutno smanjenje smrtnosti od 5,7% i relativno smanjenje rizika od 27% (95 % CI [11-40%]).

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% primarna hipertenzija), u dobi od 6 – 16 godina, bolesnici su primili ili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata koje odgovaraju rasponu doza u odraslih od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, određenih na osnovu tjelesne težine. Na kraju 4 tjedna, ramipril se pokazao neučinkovit u ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je snizio dijastolički krvni tlak pri najvišoj dozi. Obje srednje i visoke doze pokazale su značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Ovaj učinak nije bio viđen u 4-tjednom randomiziranom, dvostrukom prekinutom ispitivanju s povećanjem doza, koje je obuhvaćalo 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 – 16 godina (75% primarna hipertenzija), gdje su dijastolički i sistolički krvni tlak pokazali skroman oporavak ali ne statistički značajan povratak na osnovnu vrijednost, u svim trima ispitivanim dozama, niskoj (0.625 mg – 2.5 mg), srednjoj dozi (2.5 mg – 10 mg) i visokoj dozi (5mg – 20 mg) određenih na osnovu tjelesne težine.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

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

Distribucija

Vezanje ramiprila na bjelančevine iznosi 73%, a ramiprilata 56%.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Primjena jednokratne oralne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

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

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila je usporen, zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena.

Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočenih u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

Primjena jednokratne oralne doze od 10 mg ramiprila dovela je do nemjerljive razine ramiprila i njegovog metabolita u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je u 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 2 – 16 godina, težine >10 kg. Nakon primjene doza od 0,05 – 0,2 mg/kg tjelesne težine, ramipril se brzo i opsežno metabolizira u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi javljaju se unutar 2 -3 sata. Klirens ramiprilata visoko kolerila s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$) kao i s dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećao se s porastom dobi djece u svakoj doznoj skupini.

Doza od 0,05 mg/kg tjelesne težine u djece postigla je razinu izloženosti usporedivu s onima u odraslih liječenih s 5mg ramiprila. Doza od 0,2 mg/kg tjelesne težine u djece je rezultirala razinama izloženosti višim od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno u odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa. Kliničke studije kronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste otkrivene su naznake poremećaja elektrolita u plazmi i promjene krvne slike.

Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, primijećeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i 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.

Kliničke studije reproduktivne toksičnosti ramiprila na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva.

Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora.

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

Ireverzibilno oštećenje bubrega zamijećeno je u vrlo mladih štakora kojima je dana pojedinačna doza ramiprila.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat
željezov oksid žuti (E172) - samo tablete od 2,5 mg i 5 mg
željezov oksid crveni (E172) - samo tablete od 5 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

1,25 mg tablete: 2 godine
2,5 mg tablete: 3 godine
5 mg tablete: 3 godine
10 mg tablete: 3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 ili 60 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Ampril 1,25 mg tablete: HR-H-164261368
Ampril 2,5 mg tablete: HR-H-210854714
Ampril 5 mg tablete: HR-H-500191101
Ampril 10 mg tablete: HR-H-322523785

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.09. 2007.
Datum posljednje obnove: 31.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. studenoga 2020.