

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PRILINDA

2,5 mg tableta

5 mg tableta

10 mg tableta

ramipril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PRILINDA, 2,5 mg, tablete:

1 tableta sadrži:

ramipril 2,5 mg

PRILINDA, 5 mg, tablete:

1 tableta sadrži:

ramipril 5 mg

PRILINDA, 10 mg, tablete:

1 tableta sadrži:

ramipril 10 mg

Pomoćna supstanca: laktosa, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

PRILINDA 2,5 mg, tablete:

Ovalna tableta, ravna, svijetlo žute boje, sa podionom crtom na jednoj strani tablete i na bočnim stranama tablete. Sa jedne strane podione crte je utisnuto R, a sa druge strane 2. Dimenzije tableta su 10.0 x 5.0 mm.

PRILINDA 5 mg, tablete:

Ovalna tableta, ravna, svijetlo ružičaste boje, sa podionom crtom na jednoj strani tablete i na bočnim stranama tablete. Sa jedne strane podione crte je utisnuto R, a sa druge strane 3. Dimenzije tableta su 8.8 x 4.4 mm.

PRILINDA 10 mg, tablete:

Ovalna tableta, ravna, bijele do skoro bijele boje, sa podionom crtom na jednoj strani tablete, kao i na bočnim stranama tablete. Sa jedne strane podione crte je utisnuto R, a sa druge strane 4. Dimenzije tableta su 11.0 x 5.5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija hipertenzije
- Kardiovaskularna prevencija: smanjivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa:
 - o manifestnom aterotrombotičkom kardiovaskularnom bolešću (u anamnezi - koronarna bolest srca ili moždani udar ili periferna arterijska okluzivna bolest) ili
 - o dijabetes sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti odjeljak 5.1).
- Terapija bubrežne bolesti:
 - o incipijentna glomerularna dijabetička nefropatija sa mikroalbuminurijom,
 - o manifestna glomerularna dijabetička nefropatija sa makroproteinurijom kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti odjeljak 5.1),
 - o manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija sa makroproteinurijom $\geq 3\text{g/dan}$ (vidjeti odjeljak 5.1).
- Terapija simptomatske srčane insuficijencije.
- Sekundarna prevencija poslije akutnog infarkta miokarda: redukcija mortaliteta od akutne faze infarkta miokarda kod pacijenata sa kliničkim znacima srčane insuficijencije, pri čemu se terapija započinje nakon više od 48 sati poslije akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se da se Prilinda uzima svakodnevno u isto vrijeme.

Prilinda se može uzimati nezavisno od obroka, pošto uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost (vidjeti odjeljak 5.2).

Prilinda se mora uzimati sa dovoljno tečnosti. Ne smije se žvakati ili lomiti.

Odrasli

Pacijenti liječeni diureticima

U početku terapije lijekom Prilinda može doći do hipotenzije; veća je vjerovatnoća kod pacijenata na terapiji diureticima. U tom slučaju je potreban oprez jer kod ovih pacijenata možda postoji nedostatak tečnosti i/ili soli.

Ako je moguće, prestati sa uzimanjem diuretika 2 do 3 dana prije početka terapije lijekom Prilinda (vidjeti odjeljak 4.4).

Kod pacijenata sa hipertenzijom koji nisu prestali sa uzimanjem diuretika, terapiju lijekom Prilinda započeti sa dozom od 1,25 mg. Kontrolisati bubrežnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu. Sledeću dozu lijeka Prilinda prilagoditi prema cilnjim vrijednostima krvnog pritiska.

Hipertenzija

Doza se individualno prilagođava u skladu sa profilom pacijenta (vidjeti odjeljak 4.4) i vrijednostima krvnog pritiska.

Prilinda se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Terapiju lijekom Prilinda treba započeti postepeno. Preporučena početna doza iznosi 2,5 mg dnevno.

Kod pacijenata sa povećanom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron može doći do prekomernog pada krvnog pritiska nakon uzimanja početne doze. Kod ovih pacijenata se preporučuje početna doza od 1,25 mg. Terapiju treba započeti pod ljekarskom kontrolom (vidjeti odjeljak 4.4).

Titracija doze i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u intervalima od dvije do četiri nedelje kako bi se postepeno dostigle ciljne vrijednosti krvnog pritiska. Maksimalna dozvoljena dnevna doza iznosi 10 mg dnevno. Uobičajeno uzimanje doze je jednom dnevno.

Kardiovaskularna prevencija

Početna doza

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

Titracija doze i doza održavanja

Dozu postepeno povećavati, u zavisnosti od podnošljivosti aktivne supstance. Preporučuje se da se udvostruči doza poslije jedne do dvije nedelje terapije i - poslije još dvije do tri nedelje - poveća na ciljnu dozu održavanja od 10 mg lijeka Prilinda jednom dnevno.

Vidjeti i doziranje kod pacijenata na terapiji diureticima dalje u nastavku.

Terapija bubrežne bolesti

Pacijenti sa dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

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

Titracija doze i doza održavanja

Dozu postepeno povećavati, u zavisnosti od podnošljivosti aktivne supstance. Preporučuje se da se udvostruči doza koja se uzima jednom dnevno na 2,5 mg poslije dvije nedelje i na 5 mg poslije još dvije nedelje.

Pacijenti sa dijabetesom i dodatno najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika:

Početna doza

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

Titracija doze i doza održavanja

Dozu postepeno povećavati, u zavisnosti od podnošljivosti aktivne supstance. Preporučuje se da se udvostruči dnevna doza na 5 mg lijeka Prilinda poslije jedne do dvije nedelje i zatim na 10 mg lijeka Prilinda poslije još dvije nedelje. Ciljna dnevna doza iznosi 10 mg.

Pacijenti sa nedijabetičkom nefropatijom i makroproteinurijom $\geq 3g/dan$:

Početna doza

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

Titracija doze i doza održavanja

Dozu postepeno povećavati, u zavisnosti od podnošljivosti aktivne supstance. Preporučuje se da se udvostruči doza koja se uzima jednom dnevno na 2,5 mg poslije dvije nedelje i na 5 mg poslije još dvije nedelje.

Simptomatska srčana insuficijencija

Početna doza

Preporučena početna doza za pacijente na diureticima iznosi 1,25 mg dnevno.

Titracija doze i doza održavanja

Prilinda treba uskladiti tako što će se udvostručiti doza u toku jedne do dvije nedelje do maksimalne dnevne doze od 10 mg. Preporučuje se podjela doze na dva davanja dnevno.

Sekundarna prevencija poslije akutnog infarkta miokarda sa srčanom insuficijencijom

Početna doza

Početna doza iznosi 2,5 mg dva puta dnevno i daje se klinički i hemodinamski stabilnim pacijentima 48 sati poslije infarkta miokarda u toku tri dana. Ukoliko se početna doza od 2,5 mg ne podnosi, davati dozu od 1,25 mg dva puta dnevno u toku dva dana, prije nego što se doza poveća na 2,5 mg i 5 mg dva puta dnevno. Ako nije moguće povećati dozu na 2,5 mg dva puta dnevno, treba prekinuti terapiju.

Vidjeti takođe doziranje kod pacijenata koji su na diureticima dalje u nastavku.

Titracija doze i doza održavanja

Dnevna doza se zatim povećava udvostručivanjem doze u intervalima od jednog do tri dana do postizanja ciljne doze održavanja od 5 mg dva puta dnevno.

Ako je moguće, doza održavanja dijeli se na dva davanja dnevno.

Ukoliko nije moguće povećanje doze na 2,5 mg dva puta dnevno, terapiju treba prekinuti. Iskustva su ograničena kod terapije pacijenata sa ozbiljnom srčanom insuficijencijom (NYHA IV) neposredno poslije infarkta miokarda. Ukoliko se doneše odluka o terapiji ovih pacijenata, preporučuje se početna doza od 1,25 mg jednom dnevno i poseban oprez pri svakom povećanju doze.

Posebna grupa pacijenata

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Dnevnu dozu kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom treba odrediti pomoću vrijednosti klirensa kreatinina (vidjeti odjeljak 5.2).

- kod klirensa kreatinina od ≥ 60 ml/min nije potrebno prilagođavanje početne doze (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza iznosi 10 mg.
- kod klirensa kreatinina od 30-60 ml/min nije potrebno prilagođavanje početne doze (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza iznosi 5 mg.
- kod klirensa kreatinina od 10-30 ml/min početna doza iznosi 1,25 mg/dan, maksimalna dnevna doza 5 mg.
- hipertenzivni pacijenti na hemodializi: ramipril u maloj mjeri podliježe dijalizi; početna doza iznosi 1,25 mg/dan, maksimalna dnevna doza 5 mg; lijek treba primijeniti nekoliko sati nakon završene hemodialize.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 5.2)

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, terapija lijekom Prilinda smije se započeti samo pod strogim ljekarskim nadzorom, maksimalna dnevna doza iznosi 2,5 mg lijeka Prilinda.

Starji pacijenti

Posebno kod veoma starih i krhkih pacijenata, početna doza treba da bude manja, a naknadnu titraciju doze sprovesti postepeno, pošto je veća vjerovatnoća za pojavu neželjenih dejstava. Treba razmotriti nižu početnu dozu od 1,25 mg ramiprila.

Djeca i adolescenti

Bezbjednost i efikasnost ramiprila kod djece još nije dokazana. Trenutno raspoloživi podaci za Prilinda opisani su u odjelicima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3.

Međutim, ne mogu da se daju specifične preporuke u vezi sa doziranjem.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na neku pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1 ili na druge ACE inhibitore (ACE = angiotenzin konvertujući enzimi).
- Angioedem u anamnezi (hereditarni, idiopatski ili ranije prisutni angioedem zbog uzimanja ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora ([AIIRA]).
- Istovremena primjena sa sakubitriлом/valsartanom (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).
- Estrakorporealne terapije, kod kojih dolazi do kontakta između krvi i negativno nanelektrisanih površina (vidjeti odjeljak 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza renalne arterije kod samo jednog funkcionalnog bubrega.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6).
- Ramipril se ne smije primjenjivati kod hipotenzivno ili hemodinamski nestabilnih pacijenata.
- Istovremena primjena lijeka Prilinda sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenom bubrežnom funkcijom (GFR < 60 ml/min/ 1,73 m²) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Posebne grupe pacijenata

- *Trudnoća*

Ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril ili antagonisti angiotenzin II receptora (AIIRA) za vrijeme trudnoće. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa odgovarajućim bezbjednosnim profilom za trudnice, osim ako je nastavak terapije sa ACE inhibitorima/AIIRA obavezan. Ako se utvrdi trudnoća, odmah okončati terapiju ACE inhibitorima/AIIRA i započeti alternativnu terapiju, ako je potrebno (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.6).

- *Pacijenti sa visokim rizikom od hipotenzije*

- *Pacijenti sa povećanom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron*

Kod pacijenata sa povećanom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od akutnog izrazitog pada krvnog pritiska i pogoršanja bubrežne funkcije usled dejstva ACE inhibitora. Ovo važi naročito onda, ako se ACE inhibitor daje po prvi put ili prvi put istovremeno sa diuretikom ili prilikom prvog povećanja doze. Značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, za koju je potreban medicinski nadzor sa kontrolom krvnog pritiska, očekuje se npr. kod sljedećih pacijenata:

- pacijenti sa teškom hipertenzijom,
- pacijenti sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom,
- pacijenti sa hemodinamski relevantnim preprekama pri punjenju i pražnjenju lijeve komore (npr. aortna ili mitralna stenoza),
- pacijenti sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije i drugim funkcionalnim bubregom,
- pacijenti sa manifestnim ili latentnim manjkom vode i/ili soli (uključujući pacijente na diureticima),
- pacijenti sa cirozom jetre i/ili ascitesom,

- pacijenti kod kojih se sprovodi veća hirurška intervencija ili za vrijeme anestezije sa lijekovima koji mogu izazvati hipotenziju.

Prije početka terapije se generalno preporučuje, da se izbalansira dehidratacija, hipovolemija ili nedostatak soli (kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, međutim, ove mjere moraju biti pažljivo procenjene u odnosu na rizik od opterećenja volumenom).

- *Dualna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zato se ne preporučuje dualna blokada RAAS-a uslijed istovremene primjene ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija dualnom blokadom apsolutno neophodna, ona bi trebalo da uslijedi samo pod nadzorom specijaliste i uz sprovođenje učestalih kontrola funkcije bubrega, vrijednosti elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom ne treba primjenjivati istovremeno.

- *Tranzistentna ili perzistentna srčana insuficijencija poslije infarkta miokarda*
- *Pacijenti sa rizikom od miokardne ili cerebralne ishemije u slučajevima akutne hipotenzije*
U početnoj fazi liječenja, pacijent mora biti pod strogim ljekarskim nadzorom.
 - *Starji pacijenti*

Operacije

Preporučuje se prekid terapije ACE inhibitorima kao što je ramipril, ako je moguće, jedan dan prije operacije.

Kontrola bubrežne funkcije

Za vrijeme terapije treba kontrolisati bubrežnu funkciju i odgovarajuće prilagoditi dozu, posebno u prvim nedeljama terapije. Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti odjeljak 4.2) potrebno je posebno pažljivo pratiti. Postoji rizik od oštećenja bubrežne funkcije, posebno kod pacijenata sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedemi

Pojava angioedema prijavljena je kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima uključujući ramipril (vidjeti odjeljak 4.8).

Rizik od pojave angioedema (oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja disanja) može biti povećan kod pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima koji mogu da izazovu angioedeme, kao npr. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ili neprilisin (NEP) inhibitor (kao npr. racecadotril). Zbog povećanog rizika od pojave angioedema, kombinacija ramiprla i sakubitrila/valsartana je kontraindikovana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

U slučaju pojave angioedema prekinuti terapiju lijekom Prilinda.

Odmah uvesti hitnu terapiju. Pacijenta treba posmatrati najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ga tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kao što je Prilinda prijavljeni su intestinalni angioedemi (vidjeti odjeljak 4.8). Kod ovih pacijenata je prisutan abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

Anafilaktičke reakcije za vrijeme hiposenzibilacije

U toku ACE inhibicije povećava se vjerovatnoća i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene. Prije svake hiposenzibilacije razmotriti privremeni prekid terapije lijekom Prilinda.

Kontrola elektrolita: hiperkalemija

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kao što je Prilinda primećena je pojava hiperkalemije. U pacijenta, kod kojih postoji rizik od hiperkalemije, spadaju pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom, starije osobe (> 70 godina), dijabetičari bez terapije ili sa nedovoljnom terapijom ili pacijenti koji uzimaju soli kalijuma, diuretike koji štede kalijum ili druge aktivne supstance koje povećavaju nivo kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim sam ili kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol koja je poznata kao kotrimoksazol) ili pacijenti sa dehidratacijom, akutnom kardiološkom dekompenzacijom ili metaboličkom acidozom. Ukoliko je istovremena primjena navedenih supstanci neophodna, potrebna je redovna kontrola nivoa kalijuma u krvi (vidjeti odjeljak 4.5).

Kontrola elektrolita: hiponatrijemija

Sindrom neadekvatne ADH sekrecije (SIADH) i prateća hiponatrijemija primijećena je kod pojedinih pacijenata koji su liječeni ramiprilom. Preporučuje se redovna kontrola nivoa natrijuma u serumu kod starijih pacijenata i drugih pacijenata sa rizikom od hiponatrijemije.

Neutropenija/agranulocitoza

Veoma rijetko su primijećeni neutropenija/agranulocitoza kao i trombocitopenija i anemija, takođe je prijavljena depresija kostne srži. Da bi se prepoznała moguća leukopenija, preporučuje se kontrola broja leukocita. Češće praćenje se savjetuje u početnoj fazi terapije kao i kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, kod pacijenata sa istovremenom kolagenozom (npr. lupus eritematozus ili skleroderma) i svih pacijenata koji su istovremeno na terapiji drugim lijekovima koji mogu izazvati promene u krvnoj slici (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

Rasne razlike

ACE inhibitori izazivaju češće angioedem kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata koji nisu crne rase.

Kao i u slučaju drugih ACE inhibitora, ramipril kod pacijenata crne rase može biti manje efikasan u smanjenju krvnog pritiska nego kod onih koji nisu crne rase, vjerovatno zbog veće prevalence hipertenzije sa niskim nivoom renina kod osoba crne rase oboljelih od hipertenzije.

Kašalj

Postoje izveštaji o kašlu za vrijeme terapije ACE inhibitorima. Po pravilu je kašalj neprogresivan, perzistentan i prestaje po prekidu terapije. Kašalj indukovani ACE inhibitorima treba imati u vidu u diferencijalnoj dijagnozi kašla.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom bilo kog pojedinačnog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindikovane kombinacije

Istovremena primjena ACE inhibitora i sakubitrila/valsartana je kontraindikovana, pošto ovo povećava rizik od pojave angioedema (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom smije biti započeta tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze terapije sakubitri/valsartan. Sakubitri/valsartan terapija smije da se započne najranije 36 sati poslije posljednje doze lijeka Prilinda.

Ekstrakorporealne terapije kod kojih dolazi do kontakta krvi i negativno nanelektrisanih površina, kao što su hemodializa ili hemofiltracija sa određenim membranama visokog protoka (npr. membrane od poliakrilnitrila) i afereza LDL-a sa dekstran sulfatom, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti odjeljak 4.3). Ako je potrebna takva terapija, treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizne membrane ili druge grupe antihipertenziva.

Kombinacije koje zahtevaju poseban oprez

Soli kalijuma, heparin, diuretici koji štede kalijum i ostale aktivne supstance koje povećavaju nivo kalijuma u serumu (kao antagonisti angiotenzin II receptora, trimetoprim ili fiksna kombinacija

kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazole), takrolimus, ciklosporin): može doći do pojave hiperkalemije. Neophodno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge aktivne supstance za snižavanje krvnog pritiska (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutno uzimanje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): moguće pojačanje rizika od pada krvnog pritiska (vidjeti odjeljak 4.2, o diureticima).

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (na pr. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koji mogu da smanje antihipertenzivni efekat lijeka Prilinda: redovna kontrola krvnog pritiska se preporučuje.

Alopurinol, imunosupresori, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da dovedu do promjene krvne slike: povećana vjerovatnoća hematoloških reakcija (vidjeti odjeljak 4.4).

Soli litijuma: ekskrecija litijuma može biti smanjena ACE inhibitorima, tako da može doći do povećane toksičnosti litijuma. Potrebna je redovna kontrola koncentracije litijuma.

Antidijsabetici uključujući insulin: može doći do hipoglikemije. Preporučuje se redovna kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni antiinflamatori lijekovi i acetilsalicilna kiselina: treba očekivati smanjenje antihipertenzivnog efekta lijeka Prilinda. Dalje, istovremena terapija ACE inhibitorima i NSAID-om može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu.

mTOR inhibitori ili vildagliptin: pacijenti koji su istovremeno liječeni sa mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptinom, mogu imati povećan rizik od pojave angioedema. Potreban je oprez na početku terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Neprilisin (NEP) inhibitori: postoje izveštaji o povećanom riziku od pojave angioedema kod istovremene primjene ACE inhibitora i NEP inhibitora (kao npr. racekadolir) (vidjeti odjeljak 4.4).

Sakubitril/Valsartan: istovremena primjena ACE inhibitora i sakubitrila/valsartana je kontraindikovana, pošto povećava rizik od pojave angioedema.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća:

Prilinda se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4), a kontraindikovan je u drugom i trećem trimestru trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

Ne postoje konačni epidemiološki podaci o riziku teratogenosti poslije primjene ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa odgovarajućim bezbednosnim profilom za trudnice. Ako se trudnoća utvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je potrebno, započeti alternativnu terapiju. Poznato je da terapija ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksične efekte (smanjenu bubrežnu funkciju, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lobanje) i neonatalno-toksične efekte (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti takođe odjeljak 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje.

Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba često više puta pregledati zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti takođe odjeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje:

Usljed nedovoljnog obima informacija u vezi primjene ramiprila tokom dojenja, Prilinda se ne preporučuje. Poželjna je alternativna hipertenzivna terapija koja ima bolje utvrđen bezbjednosni profil prilikom primjene u periodu dojenja, posebno u slučajevima kada se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama
 Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenog krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu smanjiti pacijentovu sposobnost koncentracije i reakcije i tako čine rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

Ovo se posebno odnosi na početak terapije ili pri promjeni preparata. Nekoliko sati poslije prve doze ili povećanja doze ne savjetuje se upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Rezime bezbjednosnog profila

U bezbjednosnom profilu ramiprila navedeni su perzistentni suvi kašalj i reakcije koje su posljedica pada krvnog pritiska. U ozbiljna neželjena dejstva spadaju angioedem, hiperkalemija, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, ozbiljne kožne reakcije i neutropenija/agranulocitoza.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Podaci o učestalosti neželjenih dejstava zasnivaju se na sljedećim kategorijama: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); veoma rijetko ($<1/10.000$), nije poznato (učestalost nije moguće procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

U svakoj grupi učestalosti navedena su neželjena dejstva u opadajućem intenzitetu.

	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Učestalost nije poznata
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Eozinofilija	Smanjenje broja leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu) ili eritrocita, smanjene vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita		Depresija kostne srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunog sistema</i>					Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih antitela
<i>Endokrini poremećaji</i>					Sindrom neadekvatne ADH sekrecije (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Porast kalijuma u serumu	Anoreksija, gubitak apetita			Sniženje natrijuma u serumu
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Depresivna raspoloženja, strah, nervozna, nemir, poremećaj sna uključujući somnolentnost	Konfuzija		Poremećaj pažnje
<i>Poremećaji</i>	Glavobolja,	Vertigo,	Tremor,		Cerebralna

<i>nervnog sistema</i>	vrtoglavica	parestezije, gubitak čula ukusa, poremećaj ukusa	poremećaj ravnoteže		ishemija uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, osjećaj paljenja, poremećaj mirisa
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaj vida uključujući zamagljen vid	Konjunktivitis		
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>			Poremećaj sluha, tinnitus		
<i>Poremećaji srca</i>		Miokardna ishemija uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardijska aritmija, palpitacije, periferni edemi			
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Hipotenzija, ortostatski pad krvnog pritiska, sinkopa	Flush	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov sindrom
<i>Respiratorični, torakalni i mediastinalni poremećaji</i>	Suv nadražajni kašalj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	Bronhospazma uključujući pogoršanje bronhijalne astme, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji gastrointestinalnog trakta</i>	Upala gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, abdominalni bol, dispepsija, proliv, mučnina, povraćanje	Pankreatitis (u izuzetnim slučajevima sa smrtnim ishodom), porast enzima pankreasa, angioedemi tankog creva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis, opstipacija, suva usta	Glositis		Aftozni stomatitis
<i>Hepato-biljarni poremećaji</i>		Povećanje hepatičkih enzima i/ili	Holestatska žutica, oštećenje		Akutna insuficijencija jetre,

		gonjugovanih bilirubina	ćelija jetre		holestatski ili citolitički hepatitis (u izuzetnim slučajevima sa smrtnim ishodom)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Egzantem, posebno makulopapulozni	Angioedemi, u izuzetnim slučajevima respiratorna opstrukcija uslijed angiodedema može imati fatalni ishod; pruritus, hiperhidroza	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	Fotosenzitivnost	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<i>Mišićno-skeletni i poremećaji vezivnog i koštanog tkiva</i>	Mišićni spazmi, mijalgija	Artralgija			
<i>Bubrežni i urinarni poremećaji</i>		Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu insificijenciju, povećana diureza, pogoršanje postojeće proteinurije, porast uree u serumu, porast kreatinina u serumu			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		Privremena erektilna impotencija, smanjeni libido			Ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i tegobe na mestu davanja lijeka</i>	Torakalni bolovi, umor	Pireksija	Astenija		

Djeca i adolescenti

Bezbjednost ramipril-a ispitana je kod 325 djece i adolescenata starosti od 2 do 16 godina u dvije kliničke studije. Dok su vrsta i intenzitet neželjenih dejstava slični kao kod odraslih, učestalost sljedećih neželjenih dejstava je veća kod djece:

- tahikardija, zapušen nos i rinitis „često“ (tj. $\geq 1/100$ do $<1/10$) kod djece i adolescenata, a „povremeno“ (tj. $\geq 1/1.000$ do $<1/100$) kod odraslih,

- konjunktivitis „često“ (tj. $\geq 1/100$ do $<1/10$) kod djece i adolescenata, a „ rijetko“ (tj. $\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$) kod odraslih,
- tremor i urticarija „povremeno“ (tj. $\geq 1/1.000$ do $<1/100$) kod djece i adolescenata, a „ rijetko“ (tj. $\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$) kod odraslih.

Ukupni bezbjednosni profil ramiprila kod djece i adolescenata ne razlikuje se značajno od bezbednosnog profila kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom 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 bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno 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. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elijektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja ACE inhibitorima uključuju ekscesivnu perifernu vazodilataciju (sa značajnom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elijektrolita i bubrežnu insuficijenciju.

Terapijske mjere

Potreban je strogi nadzor pacijenta. Terapija je simptomatska i suportivna. Mjere koje mogu biti od pomoći su primarna detoksikacija (gastrična lavaža, primena adsorbensa) i postupci za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući, primjenu alfa 1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se slabo uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori ACE, monokomponentni

ATC kod: C09AA05

Mehanizam dejstva

Ramiprilat je aktivni metabolit prolijeka ramiprila koji inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (poznat i kao angiotenzin konvertujući enzim ili kininaza II). U plazmi i tkivima ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razlaganja bradikinina vode do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (pacijenti afrokaripskog porekla), (obično je to hipertenzivna populacija sa niskom aktivnošću renina) u odnosu na ostale koji nisu crne rase.

Farmakodinamski efekti

Antihipertenzivna svojstva

Primjena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Generalno, nema velikih promjena u renalnom protoku plazme i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom vodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvencije.

Kod većine pacijenata, početak antihipertenzivnog dejstva pojedinačne doze postaje očigledan 1 - 2 sata poslije oralne primjene. Maksimalni efekat pojedinačne doze se obično postiže 3 do 6 sati poslije oralne primjene. Antihipertenzivni efekat pojedinačne doze obično traje 24 sata.

Maksimum antihipertenzivnog efekta kontinuirane terapije ramiprilom je generalno vidljiv poslije 3 do 4 nedelje. Pokazano je da se antihipertenzivni efekat održava dugotrajnom terapijom tokom 2 godine. Nagli prekid terapije ramiprilom ne dovodi do brzog i ekscesivnog povratnog povećanja krvnog pritiska (rebound).

Srčana insuficijencija

Zajedno sa konvencionalnom terapijom diureticima i opcionalnim kardiotoničkim glikozidima, ramipril se pokazao efikasnim u terapiji pacijenata sa funkcionalnom klasom II - IV prema NYHA klasifikaciji. Lijek je imao povoljne efekte na srčanu hemodinamiku (smanjenje pritiska punjenja lijeve i desne komore, smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora, povećanje minutnog volumena i poboljšanje srčanog indeksa). Takođe je smanjio neuroendokrinu aktivaciju.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Kardiovaskularna prevencija/Nefroprotektivnost

U placebo kontrolisanoj studiji koja se bavila prevencijom (HOPE studija), više od 9 200 pacijenata su dobijali ramipril uz standardnu terapiju. U ovu studiju su uključeni pacijenti sa povećanim rizikom od kardiovaskularnog oboljenja koji su imali ili neko aterotrombotičko kardiovaskularno oboljenje (u anamnezi: koronarna bolest srca, moždani udar ili periferno vaskularno oboljenje) ili dijabetes melitus sa najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (manifestna mikroalbuminurija, hipertenzija, povišen ukupni holesterol, nizak nivo HDL-holesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da je ramipril statistički značajno smanjio incidencu infarkta miokarda, smrt uslijed kardiovaskularnog uzroka i moždani udar, pojedinačno i u kombinaciji (primarni kombinovani događaji).

kardiovaskularnog uzroka i moždani udar, pojedinačno i u kombinaciji (primarni kombinovani događaji).

HOPE studija: najvažniji rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (95% interval poverenja)	p vrednost
	%	%		
Svi pacijenti	N = 4 645	N = 4 652		
Primarni kombinovani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70 - 0,86)	< 0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70 - 0,90)	< 0,001
Smrt uslijed KV uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64 - 0,87)	< 0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56 - 0,84)	< 0,001
<hr/>				
Sekundarne krajnje tačke (događaji)				
Smrt od bilo kog uzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75 - 0,95)	0,005
Revaskularizacija	16,0	18,3	0,85 (0,77 - 0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	12,1	12,3	0,98 (0,87 - 1,10)	NS
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	3,2	3,5	0,88 (0,70 - 1,10)	0,25
Komplikacije uslijed dijabetesa	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

U MICRO-HOPE, precizno razgraničenoj substudiji, glavne HOPE studije, je ispitivan efekat dodavanja 10 mg ramiprla postojećem terapijskom režimu u odnosu na placebo kod 3 577 pacijenata koji su imali ≥ 55 godina života (bez ograničenja gornje starosne granice), među kojima je najviše bilo onih sa tip 2 dijabetesom (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), normotenzivnih ili hipertenzivnih ispitanika. Primarna analiza je pokazala da je 117 učesnika (6,5%) na ramiprilu i 149 (8,4%) na placebo razvilo klinički jasnu nefropatiju, što odgovara redukciji relativnog rizika (RRR) od 24%; interval konfidentnosti (CI): 95% [3-40], p=0,027.

REIN studija, multicentrična, randomizovana, duplo-slepa sa paralelnim grupama, placebo kontrolisana studija je imala za cilj da procijeni efekat terapije ramiprilom na brzinu opadanja GFR-a kod 352 normotenzivna ili hipertenzivna pacijenta (starosti 18 - 70 godina) koji boluju od blage (sa prosječnom urinarnom ekskrecijom proteina > 1 i < 3 g/24 sata) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 sata) uslijed hronične ne-dijabetične nefropatije. Obe subpopulacije su bile prospektivno stratifikovane.

Glavna analiza pacijenata sa najtežom proteinurijom (stratum je prekinut ranije zbog pozitivnog rezultata u grupi na ramiprili) je pokazala da je srednja brzina glomerularne filtracije opadala na mjesecnom nivou manje u grupi na ramiprili nego u grupi na placebo; $-0,54$ (0,66) vs $-0,88$ (1,03) ml/min/mesec, $p=0,038$. Međugrupna razlika je bila $0,34$ (0,03 - 0,65) po mjesecu i oko 4 ml/min/godina; 23,1% pacijenata u grupi na ramiprili je dostiglo kombinovanu sekundarnu krajnju tačku dvostrukog povećanja bazne koncentracije kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bubrežne bolesti (potrebu za dijalizom ili transplantacijom bubrega) vs 45,5% u placebo grupi ($p=0,02$).

Dualna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Kombinovana primjena ACE inhibitora i antagonista receptora za angiotenzin II ispitivana je u dvije velike, randomizovane i kontrolisane studije („ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).

U ONTARGET studiju su uključeni pacijenti sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi ili pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 i dokazanim oštećenjem ciljnih organa. U VA NEPHRON-D studiju su uključeni pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetičkom nefropatijom. U ovim studijama nisu zapaženi značajni pozitivni efekti na renalne i/ili kardiovaskularne parametre i na mortalitet, a nasuprot tome, uočen je povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije, u odnosu na primenu monoterapije. Zbog sličnosti farmakodinamskih karakteristika, ovi rezultati su relevantni za sve ACE inhibitore i antagoniste receptora za angiotenzin II. Zbog toga se ACE inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II ne smiju primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

U studiji „ALTITUDE“ (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ispitivani su efekti aliskirena kao dopunske terapije uz ACE inhibitore ili antagoniste receptora za angiotenzin II, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega i/ili kardiovaskularnim oboljenjem. Studija je prekinuta prije vremena, zbog povećanog rizika od pojave neželjenih komplikacija. Smrtni ishod zbog kardiovaskularnih uzroka i cerebrovaskularni insult su se javljali češće u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je primala placebo kao i neželjene reakcije i ozbiljne neželjene reakcije (hiperkalemija, hipotenzija, renalna disfunkcija) su bili prijavljivani češće u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je primala placebo.

Sekundarna prevencija poslije akutnog infarkta miokarda

U studiju AIRE je uključeno više od 2 000 pacijenata sa prolaznim/trajnim kliničkim znacima srčane insuficijencije poslije dokumentovanog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom je započela 3 do 10 dana poslije infarkta miokarda. Studija je pokazala da je poslije prosečnog perioda praćenja od 15 mjeseci, mortalitet kod pacijenata na ramiprili bio 16,9% a kod pacijenata na placebo 22,6%. Ovo znači da je absolutno smanjenje mortaliteta bilo 5,7% a relativno smanjenje rizika 27% (CI: 95% [11-40%]).

Djeca i adolescenti

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji sa 244 pedijatrijska pacijenta sa hipertenzijom (73% primarna hipertenzija) starosti od 6-16 godina, pacijenti su dobijali malu, srednju i veliku dozu ramiprilra da bi se postigla koncentracija ramiprilata u plazmi koja odgovara doznom opsegu za odrasle od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg na osnovu tjelesne mase. Poslije četiri nedelje, ramipril je neefikasan u vezi sa krajnjom tačkom smanjivanja sistolnog krvnog pritiska, ali je dijastolni krvni pritisak smanjio u najvećoj dozi. I srednje i visoke doze ramiprilata značajno su smanjile sistolni i dijastolni krvni pritisak kod dece sa sigurnom hipertenzijom.

Ovaj efekat nije uočen u četvoronedeljnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji o eskalaciji doze sa pokušajem prekida kod 218 pedijatrijskih pacijenata starosti od 6-16 godina (75% primarne hipertenzije), gde je i sistolni i dijastolni krvni pritisak pokazao umereni rebound efekat, ali bez statistički značajnog povratka na početnu vrednost. Ovo se odnosilo na sve tri ispitivane doze (mala doza [0,625 mg - 2,5 mg], srednja doza [2,5 mg - 10 mg] ili visoka doza [5 mg - 20 mg] ramiprilra

zasnovano na telesnoj masi). Ramipril nije imao linearnu vezu između doze i dejstva kod ispitivane djece i adolescenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Poslije oralne primjene ramiprila se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta: maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi se postiže u toku jednog sata. Na osnovu nalaza u urinu, obim apsorpcije je najmanje 56% i nije značajno pod uticajem prisustva hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita, ramiprilata, poslije oralne primjene doze od 2,5 mg i 5 mg je 45%. Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila se dostižu 2-4 sata poslije primjene ramiprila. Ravnotežna koncentracija ramiprilata poslije primjene uobičajene doze ramiprila, jednom dnevno, se postiže četvrtog dana terapije.

Distribucija

Vezivanje ramiprila za proteine seruma je oko 73% a ramiprilata oko 56%.

Metabolizam

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat, kao i u estar diketopiperazina, diketopiperazinsku kiselinsku i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

Ekskrecija metabolita je primarno preko bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi opadaju u polifaznom obliku. Kao posljedica jakog, saturabilnog vezivanja za ACE i spore disocijacije enzima, ramiprilat pokazuje produženo terminalno poluvreme eliminacije pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Poslije multiplog doziranja ramiprila od jednom dnevno, efektivne vrijednosti poluvremena za ramiprilat su bile 13-17 sati za doze 5-10 mg a duže za manje doze (1,25-2,5 mg). Ova razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 4.2)

Bubrežna ekskrecija ramiprilata je smanjena kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo dovodi do povećane koncentracije koncentracije ramiprilata u plazmi koja se sporije smanjuje nego kod osoba sa zdravim bubrežima.

Pacijenti sa oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.2)

U pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolička konverzija ramiprila u ramiprilat je odložena zbog smanjene aktivnosti esteraza jetre. Kod ovih pacijenata su povišeni nivoi ramiprila u plazmi. Maksimalne koncentracije ramiprilata kod ovih pacijenata, se međutim ne razlikuju od onih kod osoba sa zdravom jetrom.

Dojenje

Poslije oralne pojedinačne doze od 10 mg ramiprila nije mogla da se dokaže koncentracija ramiprila ili njegov metabolit u majčinom mlijeku. Efekti poslije višestrukih doza međutim nisu poznati.

Djeca i adolescenti

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je kod 30 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom starosti od 2-16 godina i tjelesnom masom ≥ 10 kg. Poslije doza od 0,05 do 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i u značajnoj mjeri metabolisao u ramiprilat. Maksimalne koncentracije ramiprilata u plazmi pojavile su se u intervalu od 2-3 sata. Ekskrecija ramiprilata snažno je korelirala sa logaritmom tjelesne mase ($p < 0,01$) i sa dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećavali su se sa povećanjem starosti djece kod svake dozne grupe. Doza od 0,05 mg/kg kod dece je dovela do slične eksponencije aktivne supstance kao 5 mg ramiprila kod odraslih. Doza od 0,2 mg/kg rezultirala je kod djece u većoj ekspoziciji aktivne supstance nego preporučena maksimalna doza od 10 mg dnevno za odrasle.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Oralna primjena ramiprila nije pokazala akutnu toksičnost kod glodara i pasa. Studije u kojima je ispitivana hronična oralna primjena su sprovedene na pacovima, psima i majmunima i pokazale su promjene u vrijednostima elektrolita plazme i promjene krvne slike kod sve 3 vrste. Kao odraz

farmakodinamske aktivnosti ramiprla, značajno zadebljanje jukstaglomerularnog aparata je zabilježeno kod pasa i majmuna počevši od dnevnih doza od 250 mg/kg. Pacovi, psi i majmuni su pokazali dobru podnošljivost dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg, bez neželjenih dejstava.

Kod jako malih mladunaca pacova uočeno je ireverzibilno oštećenje bubrega, nakon jednokratnog davanja ramiprla.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova, zečeva i majmuna nisu pokazale teratogeni efekat. Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Primjena ramiprla kod ženki pacova, tokom fetalnog perioda i laktacije, je izazvala ireverzibilno oštećenje bubrega (dilatacija bubrežne karlice) kod potomstva, pri primjeni dnevnih doza od 50 mg/kg tjelesne mase ili većih.

Ekstenzivni testovi mutagenosti, sa više sistema testiranja, nisu pokazali da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

PRILINDA, 2,5 mg, tablete:

- Natrijum-hidrogenkarbonat
- Laktosa, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Skrob, preželatinizovan
- Natrijum-stearilfumarat
- pigment blend PB 22960 žuti (laktosa, monohidrat, gvožđe (III)-oksid žuti).

PRILINDA, 5 mg, tablete:

- Natrijum-hidrogenkarbonat
- Laktosa, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Skrob, preželatinizovan
- Natrijum-stearilfumarat
- pigment blend PB 24877 ružičasti (laktosa, monohidrat, gvožđe (III)-oksid, crveni, gvožđe (III)-oksid, žuti).

PRILINDA, 10 mg, tablete:

- Natrijum-hidrogenkarbonat
- Laktosa, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Skrob, preželatinizovan
- Natrijum-stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati van domaćaja i vidokruga djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Veličina pakovanja: 28 tableta.

Blister (oPA-AL-PVC/AL).

4 blistera po 7 tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

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

PRILINDA, tableta, 28 x 2,5 mg: 04-07.3-2-10532/18 od 26.07.2019. godine

PRILINDA, tableta, 28 x 5 mg: 04-07.3-2-10533/18 od 26.07.2019. godine

PRILINDA, tableta, 28 x 10 mg: 04-07.3-2-10534/18 od 26.07.2019. godine