

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Prilen

5 mg, tableta

ramipril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.

Pomoćne supstance:

Svaka Prilen 5 mg tableta sadrži 94,0 mg laktoza monohidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Prilen 5 mg tablete su ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj

Tableta se može podijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije.
- Prevencija kardiovaskularnih bolesti - smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa:
 - manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u istoriji bolesti) ili
 - dijabetesom udruženim sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1).
- Liječenje bolesti bubrega:
 - glomerularna dijabetička nefropatija u početnom stadiju, definisana prisustvom mikroalbuminurije
 - manifestna glomerularna dijabetička nefropatija definisana makroproteinurijom kod bolesnika s najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1)
 - manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija definisana makroproteinurijom ≥ 3 g/dnevno (vidjeti dio 5.1).
- Liječenje simptomatskog zatajenja srca.
- Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda kod bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca, kada se primjena lijeka započne > 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se Prilen tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Prilen tablete se mogu uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka, s obzirom da hrana ne utiče na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2).

Prilen tablete treba progutati sa tečnošću. Ne smiju se žvakati ili drobiti.

Odrasli

Bolesnici liječeni diureticima

Nakon uvođenja terapije Prilen tabletama može se pojaviti hipotenzija; veća je vjerovatnost da će se to dogoditi kod bolesnika koji istovremeno uzimaju diuretike. Zbog toga 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 Prilen tabletama (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s hipertenzijom kod kojih se ne prekine terapija diureticima, liječenje lijekom ramipril treba započeti dozom od 1,25 mg. Takođe je potrebno pratiti bubrežnu funkciju te serumsku koncentraciju kalija. Daljnju dozu lijeka ramipril treba prilagoditi prema ciljnom krvnom pritisku.

Hipertenzija

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

Prilen tablete se mogu koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima. (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Davanje Prilen tableta treba započeti postepeno s početnom preporučenom dozom od 2,5 mg dnevno. Bolesnici s visokom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron mogu iskusi pretjerani pad krvnog pritiska 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 nedjelje kako bi se progresivno dostigao ciljani krvni pritisak; najveća dopuštena dnevna doza Prilen tableta iznosi 10 mg. Obično se lijek uzima jednom dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Prilen tableta jednom dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju aktivne supstance, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu nakon jedne do dvije nedjelje liječenja te, zatim, nakon dodatne dvije do tri nedjelje, povećati dozu do ciljne doze održavanja od 10 mg Prilen tableta jedanput dnevno. Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom:

Početna doza:

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

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju aktivne supstance, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dvije nedjelje liječenja, te na 5 mg nakon dodatne dvije nedjelje.

Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika

Početna doza:

Preporučena početna doza je 2,5 mg Prilen tableta jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju aktivne supstance, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg Prilen tableta nakon jedne ili dvije nedjelje liječenja te na 10 mg nakon dodatne dvije do tri nedjelje. Ciljna dnevna doza iznosi 10 mg.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definisanom kao makroproteinurija ≥ 3 g/dnevno

Početna doza:

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

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju aktivne supstance, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dvije nedjelje liječenja, te na 5 mg nakon dodatna dvije nedjelje.

Simptomatsko zatajenje srca

Početna doza

Kod bolesnika stabilizovanih na terapiji diureticima, preporučena početna doza je 1,25 mg ramiprila dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Prilen tablete treba titrirati tako da se doza udvostruči svaku jedanu do dvije nedjelje do najveće dnevne doze od 10 mg. Poželjno je lijek uzimati dvaput na dan.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda kod bolesnika sa srčanim zatajenjem

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dvaput dnevno tokom 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 ramiprila dvaput dnevno tokom 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.

Takođe vidjeti iznad doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

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

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

Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika a 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 pažnjom.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Dnevnu dozu za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom 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
- kod 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 nekoliko sati nakon provođenja hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)

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

Stariji

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost ramiprila kod djece još nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci za ramipril su opisani u dijelovima 4.8, 5.1, 5.2, i 5.3., ali ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje.

Način primjene

Oralna primjena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, bilo koju pomoćnu supstancu nabrojanu u dijelu 6.1 ili na druge ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore.
- Angioedem u istoriji bolesti (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II).
- Istovremena primjena sa terapijom sakubitril// valsartanom (vidjeti dio 4.4 i 4.5).
- Vantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).

- Signifikantna 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 kod bolesnika u hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima.
- Istovremena primjena ramiprila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne populacije

Trudnoća:

Liječenje ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA) ne smije se započeti tokom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kada utvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima 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 sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika s visokom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od izraženog, akutnog pada krvnog pritiska i poremećaja bubrežne funkcije, kao posljedice inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), naročito kada se ACE inhibitor ili istovremeno primijenjen diuretik daje po prvi put, odnosno kod prvog povećanja doze.

Visoka aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron može se očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog pritiska kod sljedećih bolesnika:

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

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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

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

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

- Prolazno ili trajno srčano zatajenje 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 tokom terapije te prilagoditi doziranje, posebno u prvim nedjeljama liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). Rizik od angioedem (npr. oticanje disajnih puteva i jezika, sa ili bez oštećenja disajnog sistema) može biti povećan kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu dovesti do angioedema kao što su mTOR (ciljna molekula rapamicina kod sisavaca, eng. mammalian target of rapamycin) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ili neprilizin (NEP) inhibitori (kao što je racekadotril). Kombinacija ramiprila sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti sekcije 4.3 i 4.5).

U slučaju pojave angioedema, liječenje ramipril tabletama treba prekinuti.

Potrebno je 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 kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril tablete (vidjeti dio 4.8). Kod tih bolesnika javljala se abdominalna bol (sa ili bez mučnine i povraćanja).

Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije

Vjerovatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena povećava se s istovremenom primjenom ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije ramipril tabletama prije desenzibilizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena kod nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril tablete. Riziku od razvoja hiperkalijemije izloženi su bolesnici s bubrežnom insuficijencijom, bolesnici u poodmakloj dobi (> 70 godina), bolesnici s nekontrolisanim dijabetesom ili bolesnici koji uzimaju kalijeve soli, diuretike koji štede kalij i druge aktivne supstance koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi ili bolesnici koji se nalaze u stanjima, kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istovremena primjena gore navedenih supstanci smatra primjerenom, preporučuje se redovno praćenje serumske koncentracije kalija (vidjeti dio 4.5)

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su primijećene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a takođe je prijavljena depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica, kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje savjetuje se u početnoj fazi liječenja, te kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, s istovremenom bolešću 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 kod bolesnika crne rase nego kod bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje djelotvoran u snižavanju krvnog pritiska kod bolesnika crne rase, nego kod bolesnika drugih rasa, vjerovatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskim nivoom renina kod hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

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

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom 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 poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindikovane kombinacije

Istovremena primjena ACE inhibitora s sakubitrilom / valsartanom je kontraindikovana jer to povećava rizik od angioedema (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Liječenje s ramiprilom ne smije se započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja zadnje doze sakubitril / valsartan-a. Sakubitril / valsartan se ne smije davati dok ne prođe 36 sati nakon posljednje doze Prilen tableta.

Vantjelesni 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 poglavlje 4.3). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza pri primjeni

Kalijeve soli, heparin, diuretici koji štede kalij i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim i fiksne doze u kombinaciji sa sulfametoksazolom, takrolimus i ciklosporin): moguća je hiperkalijemija te je stoga potrebno često kontrolisati koncentraciju kalija u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge supstance koje mogu sniziti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamulosin, terazosin): treba očekivati povećani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatomimetici i druge supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramipril tableta: preporučuje se kontrola krvnog pritiska.

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

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija, te se posljedično može povećati toksični učinak litija. Potrebno je redovno praćenje nivoa litija.

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

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka ramipril tableta. Nadalje, istovremena primjena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova može povećati rizik od daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije te uzrokovati povećanje koncentracije kalija.

mTOR inhibitori ili DPP-IV inhibitori: Povećan rizik od angiedema je moguć kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Oprez je potreban u početku liječenja (vidjeti dio 4.4).

Neprilizin (NEP) inhibitori: Povećani rizik od angioedema je prijavljen sa istovremenom primjenom ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (vidjeti dio 4.4)

Sakubitril / valsartan: Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril / valsartan-om je kontraindikovana jer to povećava rizik od angioedema.

4.6. Trudnoća i dojenje

Prilen tablete se ne preporučuje uzimati tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Kontraindikovana je primjena tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon upotrebe ACE inhibitora tokom prvog tromjesečja nisu dovoljni 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 preći 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, tokom drugog i trećeg tromjesečja, izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipertenzija, hiperkalijemija) kod ljudi (vidjeti dio 5.3 „Predklinički podaci o sigurnosti primjene“).

Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (također vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

S obzirom da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tokom dojenja nedovoljni (vidjeti dio 5.2), ne preporučuje se primjena Prilen tableta, te je za vrijeme dojenja poželjno koristiti druge vrste liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene, naročito kad se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Neke neželjene reakcije (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagovanja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i mašinama).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova na Prilen tablete. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati mašinama tokom nekoliko sati.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne neželjene reakcije obuhvataju angioedem, hiperkalijemiju, oštećenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija definisana je na sljedeći način:

Vrlo često (≥ 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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		eozinofilija	smanjeni broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), crvenih krvnih stanica i trombocita, smanjenje koncentracije hemoglobina		depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<i>Poremećaji imunološkog</i>					anafilaktičke ili anafilaktoidne

<i>sistema</i>					reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<i>Poremećaji endokrinog sistema</i>					sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povećan nivo kalija u krvi	anoreksija, smanjeni apetit			smanjen nivo natrija u krvi
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj sna, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj koncentracije
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, omaglica	vrtoglavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski napad, oštećene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj peckanja po tijelu, parozmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamućen vid	konjunktivitis		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			oštećen sluh, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda, uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<i>Vaskularni poremećaji</i>	hipotenzija, smanjeni ortostatski krvni pritisak, sinkopa	impulsivno crvenilo kože	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
<i>Respiratorni,</i>	neproductivni	bronhospazam,			

<i>torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija			
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	upala gastro-intestinalnog trakta, poremećaji probave, bol u želucu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su i smrtni ishodi, povezani s, upotrebom ACE, inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, zatvor, suha usta	glositis		aftozni stomatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		akutno zatajenje jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	osip, naročito makulo-papularni	angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija disajnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcija foto-osjetljivosti	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, mialgija	artralgija			
<i>Poremećaji</i>		oštećena			

<i>bubrega i mokraćnog sistema</i>		funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		Prolazna erektilna impotencija, smanjeni libido			ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka</i>	bol u prsima, umor	vrućica (pireksija)	astenija		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila praćena je kod 325 djece i adolescenata, u dobi od 2-6 godina tokom 2 klinička ispitivanja. Dok su priroda i ozbiljnost neželjenih reakcija slični onima kod odraslih osoba, učestalost sljedećih neželjenih reakcija je viša kod djece:

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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih reakcija lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: vvv.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

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 grupa: ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA05

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeaka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzi konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovodi do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II takođe stimulira izlučivanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji kod hipertenzivnih bolesnika crne rase (afro-karipska skupina, hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku koncentraciju renina), nego kod bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamička svojstva

Antihipertenzivna svojstva:

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema značajnih promjena u protoku plazme kroz bubrege ili brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila kod bolesnika s hipertenzijom, dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stajaćem položaju, bez kompenzatornog povećanja otkucaja srca.

Kod većine bolesnika, početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze, postaje vidljiv 1-2 sata nakon oralne primjene. Maksimalan efekat 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 uočljiv nakon 3-4 nedjelje. 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 pritiska (tzv. "rebound" hipertenzija).

Zatajenje srca:

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

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija / nefroprotekcija

Provedena je preventivska placebo kontrolisana 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 aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentovana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećan nivo ukupnog holesterola, snižen nivo HDL-holesterola ili pušenje). Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarno kombinovani događaji).

Klinička studija HOPE: Osnovni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (interval pouzdanosti 95%)	p-vrijednost
	%	%		

Svi bolesnici	n=4,645	n=4,652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni ishodi				
Smrtni ishod (bez obzira na uzrok)	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog srčanog zatajenja	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikacije povezane s dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Tokom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definisane podstudije studije HOPE, proučavan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u poređenju 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 pokazala je 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, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) kod 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 hronične 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 kod bolesnika koji su primali ramipril, nego kod bolesnika na placebo; $-0,54$ (0,66) naprama $-0,88$ (1,03) ml/min/mjesecu, $p=0,038$. Razlika između skupina je tako iznosila $0,34$ [0,03-0,65] mjesečno i oko 4 ml/min/godini; 23,1% bolesnika u skupini koja je primala ramipril postiglo je kombinovani sekundarni ishod studije - udvostručenje početne koncentracije kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bolesti bubrega (eng. ESRD, potrebna dijaliza ili transplatacija bubrega) - naprema 45,5% bolesnika u placebo skupini (p 0,02).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u poređenju 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 se zbog toga ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u 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 oko 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znacima sračnog zatajenjem, nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započeta je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci, smrtnost kod bolesnika liječenih ramiprilom bila 16,9%, a kod 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 randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je uključila 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% primarna hipertenzija) u dobi 6-16 godina, bolesnici su primali nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi postigli plazmatsku koncentraciju ramiprilata koja odgovara doziranju kod odraslih od 1.25 mg, 5 mg i 20 mg temeljem tjelesne težine. Na kraju četvrte nedjelje, ramipril se pokazao neučinkovitim za zadani cilj smanjenje sistolnog krvnog pritiska, ali je najveća doza postigla smanjenje dijastolnog krvnog pritiska. Srednja i visoka doza ramiprila pokazale su značajno sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod djece s potvrđenom hipertenzijom.

Ovakav se učinak nije zabilježio u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji u kojoj je doza povećavana tokom 4 nedjelje, a zatim ukinuta. Studija je uključila 218 bolesnika u dobi 6-16 godina (75% primarna hipertenzija). I sistolni i dijastolni krvni pritisak pokazali su umjeren „rebound“ fenomen, ali ne statistički značajan povratak na osnovne vrijednosti za sve tri testirane doze ramiprila (niska doza 0.625 mg-2,5 mg, srednja doza 2,5 mg-10 mg ili visoka doza 5 mg-20 mg) temeljem tjelesne težine. U proučavanoj pedijatrijskoj populaciji ramipril nije pokazao linearan odgovor ovisno o dozi.

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. Biodostupnost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi dosežu se 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 na proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Metabolizam

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tokom. 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 davanih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg, te je trajao i duže za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila je usporen, zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi kod ovih bolesnika povišena. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata kod ovih bolesnika nisu različite od onih uočenih kod osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

Jednokratna oralna doza ramiprila od 10 mg dovodi do nemjerljivog nivoa ramiprila u majčinom mlijeku. Ipak, učinak višestrukog doziranja nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila proučavan je u 30 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi 2-16 godina, tjelesne težine ≥ 10 kg. Nakon doza od 0.05 do 0.2 mg/kg ramipril se brzo i opsežno metabolizirao u ramiprilat. Vršna koncentracija ramiprilata u plazmi postignuta je unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata je visoko korelirao s tjelesnom težinom ($p < 0.01$) kao i dozom ($p < 0.01$). Klirens i volumen distribucije rasli su s dobi djeteta u svim doznim skupinama. Doza od 0.05 mg/kg kod djece postigla je usporediv nivo izloženosti lijeku onoj u odraslih liječenih dozom ramiprila od 5 mg. Doza od 0.2 mg/kg kod djece postigla je veću izloženost lijeku od maksimalne preporučene doze kod odraslih od 10 mg.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti kod glodara i pasa. Kliničke studije 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 kod 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 uticaja na plodnost mužjaka i ženki štakora. Primjena ramiprila kod ženki štakora tokom fetalnog perioda i tokom perioda laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (dilatacija bubrežnog pelvisa) kod mladunčadi, pri dnevnim dozama od 50 mg/kg tjelesne težine ili višim.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Prilen 5 mg tablete

laktoza monohidrat

škrob, preželatiniran

karmelozanatrij, umrežena

natrij hidrogenkarbonat

natrij stearilfumarat

PB-24877, pink (laktoza monohidrat, željezo oksid, žuti (E 172) i željezo oksid, crveni (E 172))

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prilen 5 mg tablete: 30 (3x10) tableta u (Al/Al) blisteru.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Način izdavanja lijeka
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)
PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)
PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Republika Hrvatska
i
Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm, Njemačka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-12414/23 od 13.09.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA
13.09.2024. godine