

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Vivace<sup>®</sup>, 1,25 mg, tableta

Vivace<sup>®</sup>, 2,5 mg, tableta

Vivace<sup>®</sup>, 5 mg, tableta

Vivace<sup>®</sup>, 10 mg, tableta

INN: ramipril

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Vivace, tableta, 1,25 mg:

Jedna tableta sadrži 1,25 mg ramiprila.

Vivace, tableta, 2,5 mg:

Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.

Vivace, tableta, 5 mg:

Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.

Vivace, tableta, 10 mg:

Jedna tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza monohidrat.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Vivace, tableta, 1,25 mg:

Duguljaste ravne tablete, bele do skoro bele boje.

Vivace, tableta, 2,5 mg:

Duguljaste ravne tablete žute boje sa utisnutom oznakom R2 i podeonom linijom na jednoj strani i sa utisnutom podeonom linijom sa obe bočne strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Vivace, tableta, 5 mg:

Duguljaste, ravne tablete ružičaste boje sa utisnutom oznakom R3 i podeonom linijom na jednoj strani i sa utisnutom podeonom linijom sa obe bočne strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Vivace, tableta, 10 mg:

Duguljaste, ravne tablete bele do skoro bele boje sa utisnutom oznakom R4 i podeonom linijom na jednoj strani i sa utisnutom podeonom linijom sa obe bočne strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

- Terapija hipertenzije
- Kardiovaskularna prevencija: smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa:
  - Izraženim aterotrombotskim kardiovaskularnim oboljenjem (koronarna bolest srca ili moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili
  - dijabetes melitusom sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (videti odeljak 5.1)

- Terapija renalne bolesti:
  - početna glomerularna dijabetesna nefropatija definisana pojavom mikroalbuminurije,
  - izražena glomerularna dijabetesna nefropatija definisana pojavom makroproteinurije kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (videti odeljak 5.1)
  - izražena glomerularna nedijabetesna nefropatija definisana pojavom makroproteinurije  $\geq 3$  g/dnevno (videti odeljak 5.1).
- Terapija simptomatske srčane insuficijencije

Sekundarna prevencija posle akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda kod pacijenata sa kliničkim znacima srčane insuficijencije, kada se primeni u periodu dužem od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda

## 4.2. Doziranje i način primene

Oralna primena.

Preporučuje se da se lek Vivace uzima svakog dana u isto vreme u toku dana.

Lek Vivace se može uzimati pre, za vreme ili posle obroka, s obzirom da hrana ne utiče na bioraspoloživost (videti odeljak 5.2).

Lek Vivace tablete treba progutati, uz malo vode. Ne smeju se žvakati ni lomiti..

*Odrasli pacijenti*

Pacijenti na terapiji diureticima:

Nakon započinjanja terapije lekom Vivace može se pojaviti hipotenzija, što se češće dešava kod pacijenata koji istovremeno primenjuju diuretike. Zbog toga se preporučuje oprez jer kod ovih pacijenata može doći do gubitka soli i/ili smanjenja volumena tečnosti

Ukoliko je moguće, treba prekinuti sa davanjem diuretika 2-3 dana pre započinjanja terapije ramiprilom (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih nije prekinuta terapija diuretikom, lečenje lekom Vivace treba započeti dozom od 1,25 mg. Pri tome treba pratiti bubrežnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu. Sledeću dozu treba prilagoditi prema ciljnim vrednostima krvnog pritiska.

***Hipertenzija***

Dozu treba individualno prilagoditi prema profilu svakog pacijentu (videti odeljak 4.4) i mogućnosti kontrole krvnog pritiska.

Lek Vivace se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza:

Terapiju lekom Vivace treba uvoditi postepeno sa početnom preporučenom dozom od 2,5 mg dnevno.

Kod pacijenata sa visokom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron, može doći do prekomernog pada krvnog pritiska nakon primene početne doze. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 1,25 mg i terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.4).

Titracija i doza održavanja:

Doza se može udvostručavati svake dve do četiri nedelje dok se postepeno ne dostigne željena vrednost krvnog pritiska; maksimalna dozvoljena doza leka Tritace je 10 mg dnevno. Obično se lek primenjuje jednom dnevno.

### ***Kardiovaskularna prevencija***

Početna doza: Preporučena početna doza leka Vavace je 2,5 mg jednom dnevno.

#### Titracija i doza održavanja:

U zavisnosti od tolerancije pacijenta na aktivnu supstancu, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se dupliranje doze nakon prve ili druge nedelje terapije, i nakon sledeće dve do tri nedelje - povećanje doze do ciljne doze održavanja od 10 mg leka Tritace jednom dnevno.

Pogledati gore navedeno doziranje i način upotrebe kod pacijenata koji su na terapiji diureticima.

### *Terapija renalne bolesti*

#### Pacijenti sa dijabetesom i mikroalbuminurijom

##### Početna doza:

Preporučena početna doza leka Vivace je 1,25 mg jednom dnevno.

##### Titracija i doza održavanja:

U zavisnosti od tolerancije pacijenta na aktivnu supstancu, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se dupliranje doze na 2,5 mg jednom dnevno posle prve dve nedelje, a zatim na 5 mg posle sledeće dve nedelje.

#### Kod pacijenata sa dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika

##### Početna doza:

Preporučena početna doza leka Vivace je 2,5 mg jednom dnevno.

##### Titracija i doza održavanja:

U zavisnosti od tolerancije pacijenta na aktivnu supstancu, dozu treba postepeno povećavati. Preporučuje se dupliranje dnevne doze na 5 mg leka nakon prve ili druge nedelje terapije a onda, posle još dve do tri nedelje povećanje doze na 10 mg leka. Ciljna dnevna doza je 10 mg dnevno.

#### Kod pacijenata sa nedijabetesnom nefropatijom sa makroproteinurijom $\geq 3g/dan$

##### Početna doza:

Preporučena početna doza leka Vivace je 1,25 mg jednom dnevno.

##### Titracija i doza održavanja:

U zavisnosti od tolerancije pacijenta na aktivnu supstancu, dozu treba postepeno povećavati. Nakon dve nedelje preporučuje se dupliranje doze na 2,5 mg jednom dnevno, zatim na 5 mg posle sledeće dve nedelje.

### ***Simptomatska srčana insuficijencija***

##### Početna doza:

Kod pacijenata koji su stabilizovani pomoću terapije diureticima, preporučena početna doza leka je 1,25 mg ramiprila dnevno.

##### Titracija i doza održavanja:

Lek treba titrirati dupliranjem doze na svakih nedelju do dve dana do dostizanja maksimalne dnevne doze od 10 mg. Preporučuje se primena leka dva puta dnevno

### **Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom**

### Početna doza:

Nakon 48 sati od infarkta miokarda kod klinički i hemodinamski stabilnog pacijenta početna doza je 2,5 mg dva puta dnevno, tokom tri dana. Ukoliko se doza od 2,5 mg ne podnosi treba uvesti dozu od 1,25 mg dva puta dnevno, tokom dva dana, pa tek onda povećati dozu na 2,5 mg i 5 mg, dva puta na dan. Ukoliko se doza ne može povećati na 2,5 mg dva puta dnevno, terapiju treba prekinuti.

Pogledati gore navedeno doziranje i način upotrebe kod pacijenata koji su na terapiji diureticima.

### Titracija i doza održavanja:

Dnevna doza se postepeno povećava udvostručavanjem doze u intervalu od jednog do tri dana dok se ne dostigne željena vrednost doze održavanja od 5 mg dva puta na dan.

Kada je to moguće dozu održavanja treba podeliti u dve doze na dan.

Ukoliko se doza ne može povećati na 2,5 mg dva puta dnevno, terapiju treba prekinuti. Još uvek nema dovoljno podataka o iskustvima kod pacijentima sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ukoliko se donese odluka o uvođenju terapije kod ovih pacijenata, preporuka je da se terapija započne dozom od 1,25 mg jednom dnevno i da se preduzmu posebne mere opreza pri svakom povećanju doze.

### **Posebne populacije**

#### *Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije:*

Dnevne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (videti odeljak 5.2):

- ukoliko je klirens kreatinina  $\geq 60$  mL/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 10 mg;
- ukoliko je klirens kreatinina između 30-60 mL/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- ukoliko je klirens kreatinina između 10-30 mL/min, početna doza je 1,25 mg/dan; maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- kod pacijenata sa hipertenzijom koji su na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza iznosi 1,25 mg/dan, a maksimalna dnevna doza je 5 mg. Lek treba primeniti nekoliko sati nakon završetka hemodijalize.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2):*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, lečenje lekom Vivace treba započeti pod strogim nadzorom lekara, a maksimalna dnevna doza iznosi 2,5 mg.

#### *Stariji pacijenti:*

Početne doze treba da budu niže i titracija doze koja sledi treba da bude postepenija zbog veće verovatnoće za pojavu neželjenih dejstava, posebno kod veoma starih i nemoćnih pacijenata. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu niže početne doze od 1,25 mg.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost ramiprila kod dece još nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci za ramipril su opisani u odeljcima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne mogu dati specifične preporuke o doziranju.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivnu supstancu, bilo koju pomoćnu supstancu leka ili na druge ACE inhibitore

(inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima) (videti odeljak 6.1)

- angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II -AIIIRA)
- istovremena upotreba sa terapijom sakubitrilom/valsartanom (videti odeljke 4.4 i 4.5)
- ekstrakorporalna terapija pri kojoj dolazi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5)
- izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- ramipril ne smeju koristiti pacijenti koji su hipotenzivno ili hemodinamski nestabilni
- istovremena primena leka Vivace sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Posebne populacije

◦ **Trudnoća:** terapiju ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili blokatorima receptora angiotenzina II

(Angiotensin II Receptor Antagonists - AIIIRAs) ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim u slučajevima u kojima se kontinuirana terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, koja ima ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

◦ **Pacijenti sa povećanim rizikom za pojavu hipotenzije**

*-Pacijenti sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom*

Kod pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom postoji rizik od izraženog akutnog pada krvnog pritiska i poremećaja funkcije bubrega kao posledica inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) naročito kada su ACE inhibitor ili istovremeno uzet diuretik primenjen prvi put ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija renin–angiotenzin-aldosteron sistema se može očekivati, pa je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje vrednosti krvnog pritiska kod:

- pacijenata sa teškom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom,
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom protoka kroz levu komoru (npr. stenoza aortne ili mitralne valvule),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan,
- pacijenata kod kojih postoji ili se može pojaviti gubitak soli i/ili tečnosti (uključujući pacijente koji su na terapiji diureticima)
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tokom anestezije agensima koji izazivaju hipotenzije.

Generalno, preporučuje se korekcija dehidracije, hipovolemije ili gubitka soli pre započinjanja terapije (međutim kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom takve korektivne aktivnosti se moraju pažljivo odmeriti u odnosu na rizik od prevelikog preopterećenja volumenom).

##### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron*

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipertenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora

angiotenzin II receptora ili aliskirena se stoga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo uz stručni nadzor lekara specijaliste i strogim i čestim praćenjem bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

*-Prolazna ili trajna srčana insuficijencija posle infarkta miokarda*

*-Pacijenti sa povećanim rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*

Inicijalna faza terapije zahteva specijalni medicinski nadzor.

*-Stariji pacijenti*

Videti odeljak 4.2

### **Hirurške intervencije**

Preporučuje se da se terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, kao što je ramipril, prekine gde god je to moguće jedan dan pre operacije.

### **Praćenje funkcije bubrega:**

Funkciju bubrega treba procenjivati pre i tokom terapije i prilagoditi doziranje, posebno u prvim nedeljama terapije. Posebno pažljivo treba pratiti pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od slabljenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili posle transplantacije bubrega.

### **Angioedem**

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući ramipril, prijavljeni su slučajevi angioedema (videti odeljak 4.8). Ovaj rizik može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno uzimali lekove, kao što su inhibitori mTOR (rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin ili inhibitori neprilizina (NEP inhibitori) kao što je racekadotril

Istovremena upotreba ramiprila u kombinaciji sa valsartanom i sakubitrilom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Ukoliko se u toku terapije pojavi angioedem, upotreba leka Vivace se mora odmah prekinuti.

Hitna terapija se mora brzo sprovesti. Pacijent mora biti pod lekarskim nadzorom najmanje 12 do 24 sati, a otpušta se tek nakon povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata javio se bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

### **Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije**

Verovatnoća i težina pojave anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije na otrov insekta i druge alergene, povećan tokom terapije ACE inhibitorima. Zbog toga treba razmotriti privremeni prekid terapije Irkom Vivace pre desenzitizacije.

### **Praćenje elektrolita: Hiperkalemija**

Hiperkalemija je zabeležena kod nekih pacijenata koji su primali ACE inhibitore uključujući i Vivace. Pacijenti sa rizikom za razvoj hiperkalemije su pacijenti sa renalnom insuficijencijom, pacijenti starije životne dobi (>70 godina), pacijenti sa nekontrolisanim dijabetesom, ili pacijenti koji koriste soli kalijuma, diuretike koji štede kalijum ili druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi, ili stanja kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza. Ukoliko se istovremena upotreba navedenih lekova smatra prikladnom, preporučuje se redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

#### Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) i posledične hiponatremije zabeležen je kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom. Preporučuje se da se koncentracija natrijuma u serumu redovno prati kod starijih pacijenata kao i kod drugih pacijenata kod kojih postoji rizik od hiponatremije.

#### Neutropenija/agranulocitoza

Retko je zabeležena pojava neutropenije / agranulocitoze, kao i trombocitopenije i anemije, a takođe je prijavljena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih zrnaca kako bi se detektovala moguća leukopenija. Češće praćenje savetuje se u početnoj fazi terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa istovremeno prisutnom bolešću vezivnog tkiva (npr. *lupus erithematosus* ili *sklerodermija*) i svih pacijenata lečenih drugim lekovima koji mogu prouzrokovati promene krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

#### Etničke razlike

Angioedem izazvan primenom ACE inhibitora češće se javlja kod pacijenata crne rase nego kod pripadnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, tako i ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa niskim nivoom renina hipertenzivnih pacijenata crne rase.

#### Kašalj

Prilikom primene ACE inhibitora, javlja se kašalj. Karakterističan je suvi perzistentan, neproduktivni, uporan kašalj, koji nestaje tek sa prekidom terapije. Kašalj nastao usled primene ACE inhibitora treba posmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Vivace sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomoću kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora 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 leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Kontraindikovane kombinacije

Istovremena upotreba ACE inhibitora u kombinaciji sa valsartanom, sakubitriplom je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije valsartan, sakubitril. Primena kombinacije valsartan, sakubitril ne sme se inicirati pre isteka 36 sati od primene poslednje doze leka Vivace.

Ekstrakorporalna terapija kod koje dolazi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što je

dijaliza ili hemofiltracija pomoću visokopropustljivih membrana (npr. poliakrilonitrilnih membrana) i afereze lipoproteina male gustine pomoću dekstran sulfata zbog povećanog rizika za pojavu teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takvo lečenje neophodno treba razmotriti upotrebu drugih tipova membrana za dijalizu ili drugu klasu antihipertenzivnih lekova.

#### Mere opreza pri upotrebi:

*Kalijumove soli, heparin, diuretici koji štede kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u krvi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, kao i fiksnu kombinaciju sa sulfametoksazolom, takrolimus, ciklosporin):*

Zbog mogućnosti pojave hiperkalemije potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

*Antihipertenzivi (npr. diuretici) i ostale supstance koje mogu sniziti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepressivi, anestetici, akutni alkoholizam, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):*

Treba očekivati potencijalni povećani rizik za pojavu hipotenzije (videti odeljak 4.2 za diuretike).

*Vazopresorni simpatikomimetici i ostale supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo leka Vivace:*

Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lekovi koje mogu da dovedu do promene krvne slike:* Povećana verovatnoća hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4)

*Soli litijuma:* ACE inhibitori mogu da smanje izlučivanje litijuma, pa se stoga može povećati toksično dejstvo. Koncentracija litijuma se mora redovno pratiti.

*Antidijabetici uključujući insulin:* moguće su hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi.

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i acetilsalicilna kiselina:* može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog dejstva leka Vivace. Pored toga, istovremena primena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) može povećati rizik od daljeg pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalemije.

*Inhibitori mTOR ili inhibitori DPP-IV:* Povećan rizik od pojave angioedema je moguć kod pacijenata koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Neophodan je oprez prilikom započinjanja terapije (videti odeljak 4.4)

#### *Neprilizin (NEP) inhibitori*

Potencijalno povećan rizik od pojave angioedema prijavljen je kod istovremene upotrebe ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (videti odeljak 4.4)

#### *Sacubitril/valsartan*

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sacubitrilom/valsartanom je kontraindikovana i povećava rizik od pojave angioedema.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenja**

### *Trudnoća*

Lek Vivace se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4) i kontraindikovano je u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog dejstva nakon upotrebe ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zameniti alternativnom antihipertenzivnom terapijom koja ima utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah nakon utvrđivanja trudnoće i ako je potrebno, započeti adekvatnu alternativnu terapiju.



Poznato je da izloženost ACE inhibitorima/ blokatorima angiotenzina II receptora (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće indukuje fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, odložena osifikacija lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) kod ljudi (videti odeljak 5.3 "Pretklinički podaci o bezbednosti leka"). Ukoliko je izloženost ACE inhibitorima nastupila u drugom ili trećem trimestru trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba posebno pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### *Dojenje*

S obzirom na to da su dostupni podaci o primeni ramiprila tokom dojenja nedovoljni (videti odeljak 5.2), ne preporučuje se primena ramiprila, i zbog toga je za vreme dojenja koristiti druge vidove terapije sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno u slučajevima kada se radi o novorođenčetu ili prevremeno rođenom detetu.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Pojedina neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska, kao što je vrtoglavica) mogu smanjiti koncentraciju i sposobnost pacijenta da reaguje, i zbog toga predstavljaju rizik u situacijama gde te sposobnosti mogu biti veoma važne (npr. kod upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama).

Ovo se posebno događa na početku lečenja ili kada se prelazi sa terapije drugim lekovima. Nakon prve doze ili daljih povećanja doze ne savetuje se upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama narednih nekoliko sati.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil ramiprila uključuje uporan, suvi kašalj i reakcije vezane za pojavu hipotenzije. Ozbiljna neželjena dejstva uključuju angioedem, hiperkalemiju, oslabljenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost pojave neželjenih dejstava se definiše sledećom konvencijom: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ), učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu postojećih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		Eozinofilija	Smanjeni broj belih krvnih ćelija (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje crvenih krvnih ćelija, smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje broja trombocita		Depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>					Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije,

					povećanje antinuklearnih antitela
<b>Endokrini poremećaji</b>					Sindrom neodgovarajuće g izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Povećana koncentracija kalijuma u krvi	Anoreksija, smanjenje apetita			Smanjena koncentracija natrijuma u krvi
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	Stanje konfuzije		Poremećaj pažnje
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezija, ageuzija, disgeuzija	Tremor, poremećaj ravnoteže		Cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, osećaj peckanja, parosmija
<b>Poremećaji oka</b>		Poremećaj vida uključujući zamućen vid	Konjunktivitis		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			Oštećen sluh, tinitus		
<b>Kardiološki poremećaji</b>		Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipotenzija, smanjen ortostatski krvni pritisak, sinkopa	Crvenilo praćeno osećajem vrućine	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		<i>Raynaud</i> -ov fenomen
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni</b>	Neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis,	Bronhospazam uključujući pogoršanje			

<b>poremećaji</b>	sinusitis, dispnea	astme, nazalna kongestija			
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Zapaljenje na nivou gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, proliv, mučnina, povraćanje	Pankreatitis (izuzetno retko prijavljeni su i smrtni ishodi, udruženi sa upotrebom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima pankreasa, angioedem tankog creva, bol u gornjem delu abdomena uključujući gastritis, konstipacija, suva usta	Glositis		Aftozni stomatitis
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		Povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	Holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		Akutna insuficijencija jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip, posebno makulopapularni	Angioedem, (izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva uzrokovana angioedemom može dovesti do smrtnog ishoda); pruritus, hiperhidroza	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	Fotosenzitivne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Spazam mišića, mialgija	Artralgija			
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog</b>		Oslabljena funkcija bubrega,			

<b>sistema</b>		uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano izlučivanje urina, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>		Prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			Ginekomastija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Bol u grudima, zamor	Pireksija	Astenija		

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene ramiprila bila je praćena kod 325 dece i adolescenata, uzrasta od 2 do 16 godina, u dve kliničke studije. Dok je priroda i ozbiljnost neželjenih događaja bila slična onima kod odraslih, učestalost sledećih neželjenih događaja je veća kod dece:

- Tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, sa učestalošću „često“ ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji, i „povremeno“ ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) kod odraslih.
- Konjunktivitis: često“ ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji, i „retko“ ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) kod odraslih.
- Tremor i urtikarija: „povremeno“ ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u pedijatrijskoj populaciji, i „retko“ ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) kod odraslih.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Simptomi povezani za predoziranje ACE inhibitorima uključuju perifernu vazodilataciju (sa izraženom

hipotenzijom, šokom), bradikardiju, disbalans elektrolita i bubrežnu insuficijenciju.

#### Postupak kod predoziranja

Pacijenta treba pažljivo pratiti, a lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Predložene mere uključuju primarnu detoksikaciju (ispiranje želuca, i primenu adsorbensa) i mere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primenu alfa 1 adrenergičnih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, slabo se eliminiše iz cirkulacije hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** ACE inhibitori, monokomponentni

**ATC kod:** C09AA05

#### Mehanizam delovanja:

Ramiprilat, aktivni metabolit proleka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertujući enzim (ACE); kininaza II). U plazmi i tkivima ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovode do vazodilatacije.

Pošto angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je manji kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (afro-karipskog porekla) sa hipertenzijom (uglavnom kod pacijenata sa hipertenzijom koji imaju nizak nivo renina) nego kod ljudi drugih rasa.

#### Farmakodinamska dejstva

Antihipertenzivna svojstva:

Primena ramiprila dovodi do izraženog smanjenja periferne arterijske rezistencije. Po pravilu, nema značajne promene renalnog protoka plazme i brzine glomerularne filtracije. Primena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do sniženja krvnog pritiska u ležećem i stojećem stavu, bez kompenzatornog ubravanja srčanog ritma.

Kod većine pacijenata antihipertenzivno dejstvo nastupa za približno 1 do 2 sata nakon pojedinačne oralno primenjene doze. Maksimalno dejstvo pojedinačne doze obično se dostiže za 3 do 6 sati nakon oralne primene. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze traje 24 časa.

Maksimalno antihipertenzivno dejstvo kod kontinuirane primene ramiprila se zapaža nakon 3 do 4 nedelje od početka primene. Pokazalo se da se antihipertenzivno dejstvo održava čak i tokom dugotrajne terapije od 2 godine.

Nagli prekid primene ramiprila neće dovesti do brzog i preteranog skoka krvnog pritiska („rebound“ efekat).

Srčana insuficijencija:

Pokazalo se da je ramipril efikasan kao dodatak konvencionalnoj terapiji diureticima i izabranim kardiotoničnim glikozidima kod pacijenata sa funkcionalnim klasama II-IV New York Heart Asocijacije (NYHA). Lek ima korisno dejstvo na hemodinamiku srca (smanjuje pritisak punjenja leve i desne srčane komore, smanjuje ukupni periferni vaskularni otpor, povećava srčani rad i poboljšava srčani indeks). Takođe, smanjuje neuroendokrinu aktivaciju.

Klinička efikasnost i bezbednost primene

#### Kardiovaskularna prevencija/Nefroprotektivnost

Sprovedena je preventivna placebo kontrolisana studija (HOPE studija) u kojoj je ramipril dodat standardnoj terapiji kod više 9200 pacijenata. U studiju su bili uključeni pacijenti sa povećanim rizikom od pojave kardiovaskularnih bolesti usled aterotrombotičkih kardiovaskularnih poremećaja (koronarna bolest srca, moždani

udar ili periferna arterijska bolest u anamnezi) ili zbog dijabetes mellitusa sa najmanje još jednim dodatnim faktorom rizika (zabeleženom mikroalbuminurijom, hipertenzijom, povišenim nivoom ukupnog holesterola, smanjenim nivoom HDL holesterola ili pušenjem).

Ovo ispitivanje je pokazalo da ramipril statistički značajno smanjuje incidencu infarkta miokarda, smrti usled kardiovaskularnih uzroka i moždanog udara, primenjen sam ili u kombinaciji (primarno kombinovani događaji).

### HOPE studija: glavni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)	p- vrednost
	%	%		
<b>Svi pacijenti</b>	n=4,645	N=4,652		
<b>Primarno kombinovani događaji</b>	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 izazvana kardiovaskularnim događajima	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
<b>Sekundarni ishodi</b>				
Smrt izazvana bilo kojim uzrokom	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	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 povezane sa dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO HOPE studija, predefinisana iz HOPE podstudije, ispitivala je efekte dodavanja ramiprila u dozi od 10 mg postojećem režimu lečenja u odnosu na placebo kod 3577 pacijenata starosti  $\geq 55$  godina (bez gornje granice starosti), od kojih je većina imala dijabetes tip 2 (i najmanje još jedan KV faktor rizika), sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom.

Primarna analiza je pokazala da je 117 ispitanika (6,5%) pacijenata koji su primenjivali ramipril i 149 (8,4%) koji su bili na placebo razvila jasna nefropatija, što odgovara odnosu relativnog rizika (RRR) 24%; 95 % CI [3-40],  $p = 0,027$ .

U multicentričnoj, randomizovanoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji "REIN", na paralelnim grupama, imala je za cilj da proceni dejstvo terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (GFR) kod 352 sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom (18-70 godina starosti) koji pate od blage (srednja vrednost urinarne ekskrecije proteina  $>1$  i  $<3$  g/24 h) ili teške proteinurije ( $\geq 3$  g/24 h) zbog hronične nedijabetesne nefropatije. Obe subpopulacije bile su prospektivno stratifikovane.

Glavna analiza pacijenata sa najtežom proteinurijom (deo pacijenata kod kojih je prerano prekinuto ispitivanje zbog boljih rezultata ramipril grupe) pokazala je da je prosečno smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR) po mesecu bio manji kod primene ramiprila u odnosu na primenu placeba; -0,54 (0,66) prema -0,88 (1,03) mL/min/mesec,  $p=0,038$ . Razlika između grupa je prema tome bila 0,34 (0,03-0,65) po mesecu, i oko 4 mL/min po godini; 23,1% pacijenata u ramipril grupi dostiglo je kombinovani sekundarni ishod ispitivanja tj. dupliranje početnih vrednosti koncentracije kreatinina i/ili terminalni stadijum renalne bolesti (ESRD) (kada je potrebna dijaliza ili transplatacija), u odnosu na 45,5% u placebo grupi ( $p=0,02$ ).

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy*

in Diabetes)) ispitivana je upotreba kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzina II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze o oštećenju ciljnih organa. Studija VA NEPHRON-D je bila sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale bilo kakvo značajno povoljno dejstvo na bubrežne i / ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, a bio je uočeno povećani rizik od hiperkalemije, akutne povrede bubrega i / ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, zato ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE studija (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom istovremeno. Studija je bila prekinuta pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brojačano bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće beleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo.

#### Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

Klinička studija AIRE obuhvatila je oko 2000 pacijenata sa prolaznim/ postojećim kliničkim znacima srčane insuficijencije nakon zabeleženog infarkta miokarda. Lečenje ramiprilom je započeto 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosečnog vremena praćenja od 15 meseci mortalitet kod pacijenata koji su primenjivali ramipril bio 16,9% a kod pacijenata koji su primenjivali placebo 22,6%. Ovo znači da je apsolutni mortalitet smanjen za 5,7%, a relativni rizik za 27% (95% CI [11-40%]).

#### Pedijatrijska populacija

U jednoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je obuhvatala 244 pedijatrijska pacijenata sa hipertenzijom (73% sa primarnom hipertenzijom), uzrasta 6 do 16 godina, pacijenti su primili malu, srednju ili veliku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprila u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25mg, 5 mg i 20 mg, kod odraslih na osnovu telesne mase. Nakon 4 nedelje, ramipril nije pokazao efikasnost za parametar efikasnosti koji podrazumeva smanjenje sistolnog krvnog pritiska, ali je pri najvećoj dozi uticao na smanjenje dijastolnog krvnog pritiska. Primena srednje i visoke doze ramiprila dovela je do značajnog sniženja kako sistolnog tako i dijastolnog krvnog pritiska kod dece sa potvrđenom hipertenzijom.

Ovo dejstvo nije zabeleženo u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa postupnim povećanjem doze i naknadnim randomizovanim ukidanjem terapije u trajanju od 4 nedelje, sprovedenoj na 218 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 16 godina (75% sa primarnom hipertenzijom), u kojoj je zabeleženo umereno vraćanje (*rebound*) i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, ali ne i statistički značajno vraćanje na početne vrednosti, u sve tri ispitivane doze [niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) i visoka doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila zasnovane na telesnoj masi. Ramipril nije pokazao linearan terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Farmakokinetika i metabolizam

#### Resorpcija

Nakon oralne primene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi se postiže nakon jednog sata. Na osnovu urinarne ekskrecije može se zaključiti da je obim resorpcije najmanje 56% i da na nju značajno ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata posle oralne primene 2,5 mg i 5 mg je 45%. Maksimalna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se postižu za 2-4 časa nakon unošenja ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon doziranja uobičajenim dozama ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana

### Distribucija

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

### Metabolizam

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat i u inaktivni diketopiperazin estar, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

### Eliminacija

Izlučivanje metabolita primarno se vrši putem bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazno. Kao posledica snažnog, saturacionog vezivanja za angiotenzin konvertujući enzim (ACE) i spore disocijacije sa enzima, ramiprilat pokazuje produženu fazu terminalne eliminacije pri veoma malim koncentracijama u plazmi.

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

Pojedinačna oralna doza ramiprila je dovela do nivoa ramiprila i njegovog metabolita u majčinom mleku koji se ne može detektovati. Međutim, efekat multiplih doza nije poznat.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)*

Izlučivanje ramiprilata je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a renalni klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Posledica ovoga su povišene koncentracije ramiprilata u plazmi, koje opadaju sporije nego kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila do ramiprilata je odložen usled smanjene aktivnosti hepatičnih esteraza, pa je koncentracija ramiprila u plazmi kod ovih pacijenata povećana. Maksimalna količina ramiprilata u krvi kod ovih pacijenata se ne razlikuju od onih koje se javljaju kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

### *Dojenje*

Primena pojedinačne oralne doze ramiprila, nije dovela do detektabilnog nivoa ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mleku. Međutim, dejstvo višestrukih doza nije poznato.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je kod 30 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta 2 do 16 godina, telesne mase  $\geq 10$  kg. Nakon primene doza od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipril se brzo i ekstenzivno metabolisao u ramiprilat. Maksimalne koncentracije ramiprilata u plazmi postignute su u roku od 2 – 3 sata. Klirens ramiprila bio je u visokoj korelaciji sa logaritmom telesne mase ( $p < 0,01$ ) kao i dozom ( $p < 0,001$ ). Vrednost klirensa i volumen distribucije povećavali su se uzrastom dece za svaku doznu grupu. Doza od 0,05 mg/kg kod dece dostigla je nivoa izloženosti koji su bili komparabilni sa nivoima kod odraslih posle primene ramiprila u dozi od 5 mg. Primena doze od 0,2 mg/kg je kod dece dovela do nivoa izloženosti koji su bili više od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno za odrasle.



### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Utvrđeno je da pri oralnoj primeni ramipril ne izaziva akutnu toksičnost kod glodara i pasa.

Sprovedene su studije hronične oralne primene leka na pacovima, psima i majmunima. Promene nivoa elektrolita u plazmi i promena krvne slike zabeležene su kod 3 životinjske vrste.

Kao posledica farmakodinamske aktivnosti ramiprila zabeleženo je izrazito uvećanja jukstaglomerularnog aparata kod pasa i majmuna pri dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Pacovi, psi i majmuni tolerisali su dnevne doze od 2; 2,5 odnosno 8 mg/kg/dan, bez štetnih dejstava.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ramiprila kod pacova, kunića i majmuna nisu utvrdila postojanje teratogenog dejstva leka.

Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Primena ramiprila kod ženki pacova tokom fetalnog perioda i tokom laktacije u dnevnim dozama od 50 mg/kg telesne mase ili višim, dovodi do ireverzibilnog oštećenja bubrega (proširenje bubrežnih čašica) kod potomstva.

Opsežno testiranje mutagenosti pomoću nekoliko sistema testiranja, nije pokazalo da ramipril ima mutagena i genotoksična svojstva.

Ireverzibilno oštećenje bubrega je zabeleženo kod veoma mladih pacova kojima je primenjena pojedinačna doza ramiprila.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Vivace, tableta, 1,25 mg:*

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-hidrogenkarbonat;

Natrijum-stearilfumarat;

Skrob, preželatinizovan.

*Vivace, tableta, 2,5 mg:*

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-hidrogenkarbonat;

Natrijum-stearilfumarat;

Skrob, preželatinizovan;

Pigment Blend PB 22960 Yellow: (*sastav*: laktoza, monohidrat; gvožđe(III)-oksid, žuti).

*Vivace, tableta, 5 mg:*

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-hidrogenkarbonat;

Natrijum-stearilfumarat;

Skrob, preželatinizovan;

Pigment Blend PB 24877 Pink: (*sastav*: laktoza, monohidrat; gvožđe(III)-oksid, crveni; gvožđe(III)-oksid, žuti).

*Vivace, tableta, 10 mg:*

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-hidrogenkarbonat;

Natrijum-stearilfumarat;

Skrob, preželatinizovan.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka o inkompatibilnosti

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe za lek Vivace 1,25 mg: 18 meseci.

Rok upotrebe za lekove Vivace 2,5 mg, 5 mg, 10 mg: 2 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

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

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister sa 7 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi četiri blistera sa po 7 tableta (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ZDRAVLJE AD LESKOVAC

Vlajkova 199, Leskovac

## **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Vivace, tablete, 1,25 mg	1385/2008/12
Vivace, tablete, 2,5 mg	1386/2008/12
Vivace, tablete, 5 mg	897/2008/12
Vivace, tablete, 10 mg	896/2008/12

*Broj poslednje obnove dozvole:*

Vivace, tablete, 1,25 mg	515-01-00213-18-003
Vivace, tablete, 2,5 mg	515-01-00214-18-003
Vivace, tablete, 5 mg	515-01-00215-18-003
Vivace, tablete, 10 mg	515-01-00217-18-003

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Vivace, tablete, 1,25 mg	16.04.2008.
Vivace, tablete, 2,5 mg	16.04.2008.
Vivace, tablete, 5 mg	04.03.2008.
Vivace, tablete, 10 mg	04.03.2008.

*Datum poslednje obnove dozvole:*

Vivace, tablete, 1,25 mg	od 13.12.2018.
Vivace, tablete, 2,5 mg	od 13.12.2018.
Vivace, tablete, 5 mg	od 13.12.2018.
Vivace, tablete, 10 mg	od 13.12.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2018.