

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Corace[®], 2,5 mg, tablete

Corace[®], 5 mg, tablete

INN: ramipril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Corace, 2,5 mg: Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.

Corace, 5 mg: Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza monohidrat.

Corace, 2,5 mg: Jedna tableta sadrži 155 mg laktoze monohidrata.

Corace, 5 mg: Jedna tableta sadrži 94 mg laktoze monohidrata.

Za listu pomoćnih supstanci, pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Corace, 2,5 mg, tablete

Duguljaste tablete, žute boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i bočno, između podeone linije utisnute su oznake "R" i "2", dimenzija 10 x 5 mm.

Tableta se može podeliti na 2 jednaka dela.

Corace, 5 mg, tablete

Duguljaste tablete, ružičaste boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i bočno, između podeone linije utisnute su oznake "R" i "3", dimenzije 8,8 x 4,4 mm.

Tableta se može podeliti na 2 jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija hipertenzije
- Kardiovaskularna prevencija: smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa:
 - manifestnim 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 dijabetesna glomerularna nefropatija definisana pojavom mikroalbuminurije,
 - ispoljena dijabetesna glomerularna nefropatija definisana pojavom makroproteinurije kod pacijenata sa najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (videti odeljak 5.1),
 - manifestna nedijabetesna glomerularna nefropatija definisana pojavom makroproteinurije $\geq 3\text{g/dan}$ (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

Doziranje

Odrasli pacijenti

Pacijenti na terapiji diureticima

Na početku terapije lekom Corace može doći do pojave hipotenzije, 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, terapiju diureticima treba prekinuti 2 do 3 dana pre početka primene leka Corace (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih terapija diureticima nije prekinuta, terapiju lekom Corace treba početi dozom od 1,25 mg. Treba pratiti funkciju bubrega kao i koncentraciju kalijuma u serumu. Sledeću dozu treba prilagoditi prema ciljnim vrednostima krvnog pritiska.

Hipertenzija

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

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

Početna doza

Lek Corace treba uvoditi postepeno, sa početnom preporučenom dozom od 2,5 mg ramiprila 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 Corace je 10 mg dnevno. Obično se lek primenjuje jednom dnevno.

Kardiovaskularna prevencija

Početna doza

Preporučena početna doza leka Corace 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 Corace jednom dnevno.

Pogledati prethodno navedeno doziranje kod pacijenata koji su na terapiji diureticima.

Terapija renalne bolesti

Kod pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

Preporučena početna doza leka Corace 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 Corace 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 definisanom pojavom makroproteinurije $\geq 3\text{g/dan}$

Početna doza

Preporučena početna doza leka Corace 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, preporučuje se inicijalna doza od 1,25 mg dnevno.

Titracija i doza održavanja

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

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda i kod srčane insuficijencije

Početna doza

Posle 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 dnevno. Ukoliko se doza ne može povećati na 2,5 mg dva puta dnevno, terapiju treba prekinuti.

Pogledati prethodno navedeno doziranje kod pacijenata koji su na terapiji diureticima.

Titracija i doza održavanja

Dnevna doza se postepeno povećava dupliranjem 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 pacijenata 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 funkcije bubrega

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

- Ukoliko je klirens kreatinina ≥ 60 mL/min, nije neophodno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 10 mg;
- Ukoliko je klirens kreatinina između 30-60 mL/min, nije neophodno 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 i maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- Kod pacijenata sa hipertenzijom koji su na hemodijalizi: ramipril u maloj meri podleže dijalizi; početna doza je 1,25 mg/dan a maksimalna dnevna doza je 5 mg; lek treba primeniti nekoliko sati nakon završetka dijalize.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2)

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, terapija lekom Corace mora započeti pod strogim medicinskim nadzorom, a maksimalna dnevna doza iznosi 2,5 mg.

Stariji pacijenti

Početne doze treba da budu niže i titracija doze koja sledi treba da bude postepena 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 upotrebe ramiprila kod dece još uvek nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci za ramipril su navedeni u odeljcima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne mogu dati specifične preporuke kada je reč o doziranju.

Način upotrebe

Za oralnu upotrebu.

Preporučuje se da se lek Corace primenjuje svakog dana i u isto vreme u toku dana.

Lek Corace se može uzimati pre, za vreme ili nakon obroka, jer prisustvo hrane ne menja bioraspoloživost leka (videti odeljak 5.2).

Lek Corace treba progutati sa tečnošću (malo vode), tabletu ne treba žvakati, ni drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na neki drugi ACE (angotenzin konvertujući enzim) inhibitor ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II -AIIRA);
- Istovremena primena sa sakubitril/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 Corace sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (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 antagonistima receptora za angiotenzin II (AIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće.

Osim u slučajevima u kojima se kontinuirana terapija ACE inhibitorima/ AIIRAs smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da predu na drugu antihipertenzivnu terapiju koje imaju ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/AIIRA treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Pacijenti sa posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

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

Kod pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, postoji rizik za pojavu akutnog, izrazitog pada krvnog pritiska i pogoršanja funkcije bubrega kao posledica inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), posebno kada su ACE inhibitor ili istovremeno uzet diuretik primenjeni prvi put ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija sistema renin–angiotenzin–aldosteron se može očekivati i neophodan je medicinski nadzor koji uključuje i 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 aortnog ili mitralnog zaliska),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne 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 hirurškom zahvatu ili tokom anestezije izazvane lekovima koji dovode do hipotenzije.

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

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Iz tog razloga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena (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 uz strogo i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

- *Prolazna ili trajna srčana insuficijencija posle infarkta miokarda*

- *Pacijenti sa rizikom od pojave 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 hirurške intervencije.

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 oštećenjem funkcije 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). Istovremeno uzimanje ACE inhibitora i mTOR (rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara) inhibitora (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina ili neprilizin (NEP) inhibitora (kao što je racekadotril) može povećati rizik od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez

teškoća pri disanju). Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora i sakubitril/valsartana usled povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.3 i 4.5).

Ukoliko se u toku terapije pojavi angioedem, upotreba leka Corace 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 potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je zabeležen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima uključujući i 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 anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene je povećana tokom terapije ACE inhibitorima. Treba razmotriti privremen prekid terapije lekom Corace pre desenzitizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

Hiperkalemija je zabeležena kod nekih pacijenata koji su uzimali ACE inhibitore uključujući i ramipril. 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 primena navedenih lekova smatra prikladnom, preporučuje se redovno praćenje koncentracija kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i posledična hiponatremija zabeleženi su kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih pacijenata 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 se savetuje u početnoj fazi terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa istovremeno prisutnom bolešću vezivnog tkiva-kolagena (npr. eritematozni lupus ili sklerodermija) i svih pacijenata koji su na terapiji lekovima koji mogu da dovedu do 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, i ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, verovatno zbog veće prevalence hipertenzije sa niskim nivoom renina u populaciji hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Prilikom primene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakterističan je suvi, neproduktivan i uporan kašalj, koji nestaje nakon prekida terapije. Kašalj nastao usled primene ACE inhibitora treba posmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

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

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. „suštinski“ je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju)) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindikovane kombinacije

Istovremena upotreba ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanog 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 Corace.

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 antidepresivi, 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 Corace: 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 Corace. 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 vildagliptin: 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).

Sakubitril/valsartan: Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana i povećava rizik od pojave angioedema.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena leka Corace se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4) i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci u pogledu rizika od teratogenog dejstva usled izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili dovoljni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ipak ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zameniti 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 drugu adekvatnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin II receptora (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko je izloženost ACE inhibitorima nastupila u drugom ili trećem trimestru trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Novorođenčad, čije majke su uzimale ACE inhibitore, treba posebno pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Zbog nedostatka informacija o upotrebi ramiprila tokom dojenja (videti odeljak 5.2), primena leka Corace se ne preporučuje, pa je za vreme dojenja poželjno uzimati drugi vid terapije sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu uticati na koncentraciju i smanjiti sposobnost pacijenta da reaguje i zbog toga predstavljaju opasnost u situacijama u kojima su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

To se može dogoditi posebno na početku terapije, ili pri prelasku sa terapije drugim lekovima na ramipril. Posle prve doze ili povećanja doze ne preporučuje se upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama u roku od nekoliko sati.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil ramiprila uključuje uporan, suvi kašalj i reakcije usled hipotenzije. Ozbiljna neželjena dejstva uključuju angioedem, hiperkalemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške reakcije na koži i neutropeniju/agranulocitozu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija u tabeli definisana je sledećom konvencijom:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>		Eozinofilija	Smanjenje broja leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja eritrocita, smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje broja trombocita		Depresija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>					Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećanje antinuklearnih antitela
<u>Endokrini poremećaji</u>					Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>	Povećana koncentracija kalijuma u krvi	Anoreksija, smanjenje apetita			Smanjena koncentracija natrijuma u krvi
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, uznemirenost, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	Stanje konfuzije		Poremećaj pažnje
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	Glavobolja, nesvestica	Vertigo, parestezija, poremećaj čula ukusa ili gubitak čula ukusa	Tremor, poremećaj ravnoteže		Cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih funkcija, osećaj peckanja, parosmija
<u>Poremećaji oka</u>		Poremećaji vida uključujući	Konjunktivitis		

		zamućenje vida			
<u>Poremećaji uha i centra za ravnotežu</u>			Oštećenje sluha, tinitus		
<u>Kardiološki poremećaji</u>		Ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
<u>Vaskularni poremećaji</u>	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		<i>Raynaud</i> -ov fenomen
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>	Neproductivan kašalj sa osećajem golicanja u grlu, bronhitis, sinuzitis, dispneja	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija			
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	Zapaljenje gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, dijareja, nauzeja, povraćanje	Pankreatitis (izuzetno retko prijavljeni su i smrtni ishodi udruženi sa upotrebom ACE inhibitora), povećane koncentracije enzima pankreasa, angioedem tankog creva, bol u gornjem delu abdomena uključujući gastritis, opstipacija, suvoća usta	Glositis		Aftozni stomatitis

<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>		Povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	Holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja		Akutna insuficijencija jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom)
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	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</i> -ov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
<u>Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva</u>	Mišićni spazam, mialgija	Artralgija			
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>		Oštećenje funkcije bubrega, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, povećano izlučivanje mokraće, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
<u>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</u>		Prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			Ginekomastija
<u>Opšti poremećaji i stanja na mestu primene</u>	Bol u grudima, zamor	Pireksija	Astenija		

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene ramiprila bila je praćena kod 325 dece i adolescenata uzrasta od 2-16 godina, tokom 2 kliničke studije.

Dok je priroda i težina neželjenih dejstava slična onima koji se javljaju kod odraslih, učestalost sledećih neželjenih dejstava je veća kod dece:

Tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, „često” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pedijatrijskoj, „povremeno” ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$) u populaciji odraslih.

Konjunktivitis, „često” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pedijatrijskoj u odnosu na „retko” ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u populaciji odraslih.

Tremor i urtikarija, „povremeno” ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na „retko” ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u populaciji odraslih.

Ukupan bezbednosni profil ramiprila kod pedijatrijske populacije se ne razlikuje značajno od bezbednosnog profila 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu obuhvatati prekomernu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i bubrežnu insuficijenciju.

Terapija

Pacijente treba pažljivo pratiti, a lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Predložene mere uključuju primarnu detoksikaciju (gastrična lavaža, primena adsorbenasa) i mere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primenu alfa 1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, slabo se eliminiše iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE, monokomponentni

ATC šifra: C09AA05

Mehanizam dejstva

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

Pošto angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva redukciju sekrecije aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima je manji kod ljudi crne rase 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 ubrzavanja srčanog ritma.

Kod većine pacijenata antihipertenzivno dejstvo nastaje 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 uglavnom 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/ Nefroprotekcija

Sprovedena je preventivna placebo kontrolisana studija (HOPE studija) u kojoj je ramipril dodat standardnoj terapiji kod više od 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 melitusa 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- vrednos t
	%	%		
Svi pacijenti	n=4645	N=4652		
Primarno kombinovani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarkt miokarda</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001

<i>Smrt usled kardiovaskularnih uzroka</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Moždani udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni parametri praćenja				
<i>Smrtni ishod (bez obzira na uzrok)</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Potreba za revaskularizacijom</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacija usled nestabilne angine</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacija usled srčane insuficijencije</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikacije vezane za dijabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO HOPE studija, predefinisana iz HOPE podstudije, ispitala je efekte dodavanja ramiprila u dozi od 10 mg postojećem režimu lečenja u odnosu na placebo kod 3577 pacijenata starosti ≥ 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 se kod 117 (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], $p=0,027$.

REIN studija, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija na paralelnim grupama, imala je za cilj da proceni dejstvo ramiprila na stopu opadanja glomerularne funkcije (GF) kod 352 pacijenata sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom (18-70 godina starosti) koji pate od blage (tj. srednja urinarna ekskrecija proteina >1 i <3 g/24 h) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 h) usled hronične nedijabetesne nefropatije. Obe subpopulacije 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 cilj 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 (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

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

Ove studije nisu pokazale bilo kakvo značajno povoljno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) studija je bila osmišljena za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom

bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili obe bolesti istovremeno. Studija je bila prekinuta pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brožčano bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj 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 onoj koja je primala placebo.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

U AIRE studiji je učestvovalo više od 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 randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji, koja je obuhvatala 244 pedijatrijska pacijenta sa hipertenzijom (73% sa primarnom hipertenzijom), uzrasta od 6-16 godina, pacijenti su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg kod odraslih, na osnovu telesne mase. Nakon 4 nedelje, ramipril nije pokazao efikasnost za parametar praćenja koji podrazumeva snižavanja sistolnog krvnog pritiska, ali je pri najvišoj dozi uticao na smanjenje dijastolnog krvnog pritiska. Srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajno sniženje sistolnog 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 (*withdrawal study*) u trajanju od 4 nedelje, sprovedenoj na 218 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 16 godina (75% sa primarnom hipertenzijom), u kojoj je zabeleženo umereno vraćanje ("rebound") i dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska, ali ne i statistički značajno vraćanje na početne vrednosti, u sve 3 ispitivane doze [niska doza (0,625 mg – 2,5 mg), srednja doza (2,5 mg – 10 mg) i visoka doza (5 mg – 20 mg)] ramiprila zasnovane na telesnoj masi. Ramipril nije pokazao linearni terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta: maksimalne koncentracije ramiprila u plazmi se postižu u okviru jednog sata od uzimanja leka. 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 uzimanja ramiprila. Koncentracije ramiprilata u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi posle primene uobičajenih doza jednom dnevno, postiže se otprilike do četvrtog dana lečenja.

Distribucija

73% ramiprila se vezuje za proteine plazme od čega je 56% u obliku ramiprilata.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Izlučivanje metabolita primarno se vrši putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifazno. Zbog njegovog snažnog saturacionog vezivanja za angiotenzin konvertujući enzim (ACE) i zbog spore disocijacije sa enzima, ramiprilat pokazuje produženu fazu terminalne eliminacije pri veoma malim koncentracijama u plazmi.

Nakon ponovljenih jednodневnih doza ramiprila, efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata bilo je 13 - 17 sati za doze 5 - 10 mg ramiprila i značajno duže pri primeni nižih doza od 1,25 – 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je posledica saturacionog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega 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 funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije 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 koncentracija ramiprilata u krvi kod ovih pacijenata se, međutim, ne razlikuje od koncentracije kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

Laktacija

Posle primene pojedinačne oralne doze, koncentracija ramiprila i njegovih metabolita u mleku je ispod nivoa detekcije. Međutim, efekat ponovljenih doza nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je na 30 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata, uzrasta od 2 do 16 godina, sa telesnom masom ≥ 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 za 2-3 sata. Klirens ramiprilata pokazivao je visoku korelaciju sa logaritmom telesne mase ($p < 0,01$), kao i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećali su se sa povećanjem starosti dece za svaku doznu grupu. Doza od 0,05 mg/kg kod dece pokazala je nivo izloženosti uporedivu sa onom kod odraslih nakon primene ramiprila u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg kod dece dovela je do nivoa izloženosti koji su bili veći 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 uvećanje 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.

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

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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Corace, 2,5 mg, tablete

natrijum-hidrogenkarbonat

laktoza, monohidrat

kroškarmeloza-natrijum

skrob, preželatinizovan

natrijum-stearilfumarat

Pigment blend PB 22960 yellow (sadrži laktozu monohidrat i gvožđe(III)-oksid, žuti)

Corace, 5 mg, tablete

natrijum-hidrogenkarbonat

laktoza, monohidrat

kroškarmeloza-natrijum

skrob, preželatinizovan

natrijum-stearilfumarat

Pigment blend PB 24877 pink (sadrži: laktozu monohidrat, gvožđe-oksid, crveni i gvožđe(III)-oksid, žuti)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani OPA/Al/PVC- Aluminijski blister (Al/Al blister).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 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 (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ADOC D.O.O. BEOGRAD

Milorada Jovanovića 11, Beograd

8. BROJ (EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Corace, 2,5mg, tablete: 003122849 2024

Corace, 5mg, tablete: 003122893 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.11.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2025.