SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: ramipril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampril; 1,25 mg: jedna tableta sadrži 1,25 mg ramiprila.
Ampril; 2,5 mg: jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila.
Ampril; 5 mg: jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila.
Ampril; 10 mg: jedna tableta sadrži 10 mg ramiprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	1,25 mg tablete	2,5 mg tablete	5 mg tablete	10 mg tablete
laktoza	75,53 mg	150,87 mg	91,65 mg	183,55 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ampril; 1,25 mg: bele do skoro bele boje, dugljaste, na krajevima zaobljene, ravne, neobložene tablete.
Ampril; 2,5 mg: žute, dugljaste, na krajevima zaobljene, ravne, neobložene tablete
Ampril; 5 mg: ružičaste, dugljaste, na krajevima zaobljene, ravne, neobložene tablete.
Ampril; 10 mg: bele do skoro bele boje, dugljaste, na krajevima zaobljene, ravne, neobložene tablete.

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:
  - dijabetesna glomerularna nefropatija u početnom stadijumu definisana pojavom mikroalbuminurije,
  - manifestna 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 ≥ 3 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

Preporučuje se da se lek Ampril uzima svakog dana i u isto vreme u toku dana. Lek Ampril se može uzimati pre, tokom ili nakon obroka, jer hrana ne utiče na bioraspoloživost leka (videti odeljak 5.2).
Lek Ampril, tablete, treba progutati sa tečnošću. Ne smeju se žvakati ni lomiti.

Odrasli pacijenti

Pacijenti na terapiji diureticima
Na početku terapije lekom Ampril 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 Ampril (videti odeljak 4.4).
Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih terapija diureticima nije prekinuta, lečenje lekom Ampril treba započeti dozom od 1,25 mg. Takođe je potrebno 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 pacijenta (videti odeljak 4.4) i mogućnosti kontrole krvnog pritiska.
Lek Ampril 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 Ampril treba započeti postepeno sa početnom preporučenom dozom od 2,5 mg dnevno.
Kod pacijenta sa visokom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron može doći do prekomernog pada krvnog pritiska nakon primene početne doze. Kod ovih pacijenata se preporučuje početna doza od 1,25 mg, a 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 Ampril je 10 mg dnevno. Doza se obično primenjuje jednom dnevno.

Kardiovaskularna prevencija

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

Pogledati prethodno 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 je 1,25 mg leka Ampril 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 je 2,5 mg leka Ampril, 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 ≥ 3g/dan

Početna doza:
Preporučena početna doza je 1,25 mg leka Ampril 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 čije je stanje stabilizovano pomoću terapije diureticima, preporučena početna doza je 1,25 mg ramiprila 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 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 dnevno. 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 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 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
Dnevnu dozu za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (videti odeljak 5.2):
- ako je klirens kreatinina ≥60 mL/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); maksimalna dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina između 30-60 mL/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- ako je klirens kreatinina između 10-30 mL/min, početna doza je 1,25 mg dnevno, a 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 dnevno, 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 oštećenjem funkcije jetre, terapija lekom Ampril se 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 postepenija zbog veće verovatnoće za pojavu neželjenih dejstava posebno kod veoma starih i nemoćnih pacijenata. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu niže inicijalne doze od 1,25 mg.

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

Način primene

Za oralnu upotrebu.

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 - AIIRA).

- 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 jedinom funkcionalnom bubregu.

- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.4. i 4.6.)

- Ramipril ne smeju koristiti pacijenti koji su hipotenzivno ili hemodinamski nestabilni.

- Istovremena primena leka Ampril sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1).
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Terapija lekom Ampril se ne sme započeti dok ne prođe 36 sati od poslednje primenjene doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

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 ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim u slučajevima u kojima se kontinuirana terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzina II receptora smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu 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 terapiju drugim lekom (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 od izraženog, akutnog pada krvnog pritiska i poremećaja funkcije bubrega, kao posledice inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), naročito kada su ACE inhibitor ili istovremeno uzet diuretik primenjeni prvi put ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema može se očekivati, pa je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje 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 bubrežne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan
- pacijenata kod kojih postoji ili se može pojaviti gubitak soli ili tečnosti (uključujući i pacijente na diureticima)
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim zahvatima ili tokom anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju.

Generalno, preporučuje se korekcija dehidratacije, hipovolemije ili deplecije soli pre započinjanja terapije (međutim kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora se proceniti korisnost tih korektivnih mera u odnosu na rizik od prevelikog 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 smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). 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 pod nadzorom lekara specijaliste i uz pažljivo praćenje 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 nakon infarkta miokarda

- Pacijenti sa 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

Lečenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, treba prekinuti jedan dan pre hirurške intervencije, kad god je to moguće.

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 oštećenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (videti odeljak 4.8). Istovremena upotreba ACE inhibitora u kombinaciji sa valsartanom, sakubitrilom je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema. Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja poslednje doze leka ramipril. Terapija ramiprilom ne sme se inicirati pre isteka 36 sati od primene poslednje doze kombinacije sakubitrila i valsartana.
Istovremena upotreba ACE inhibitora u kombinaciji sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vidagliptinom može može dovesti do povećanog rizika za pojavu angioedema (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5.) Potreban je oprez kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenta koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, terapija lekom Ampril se mora 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 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 Ampril pre desenzitizacije.

Praćenje elektrolita: hiperkalemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovo dejstvo obično nije značajno kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Pacijenti sa rizikom za razvoj hiperkalijemije 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 (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol, takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, a posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina). ili stanja kao što su dehidratacija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u svojoj terpiji imaju ACE inhibitore i redovno pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju (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 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 depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih zrnaca kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje savetuje se u početnoj fazi lečenja i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa istovremeno prisutnom bolešću kolagena (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i svih pacijenata lečenih drugim lekovima koji mogu prouzrokovati promene krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, nego kod pacijenata drugih rasa, verovatno zbog veće prevalence hipertenzije sa niskim nivoom renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Prilikom primene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i nestaje tek nakon prekida terapije. Kašalj nastao usled primene ACE inhibitora treba razmotriti kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom upotrebom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzina 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 primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana, s obzirom na to da dovodi povećanog rizika od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati od uzimanja poslednje doze kombinacije valsartan, sakubitril. Primena kombinacije valsartan, sakubitril ne sme početi pre isteka 36 sati od primene poslednje doze leka Ampril.

Ekstrakorporalna terapija kod koje dolazi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što je dijaliza ili hemofiltracija pomoću visokoprotočnih 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 ostale aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, kao i fiksnu kombinaciju trimetoprim i sulfametoksazol, zatim takrolimus i ciklosporin): Zbog mogućnosti pojave hiperkalemije potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama referentnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji se leče ramiprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spirinolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu da dovedu do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez i pri primeni ramiprila u kombinaciji sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum poput amilorida. Zato se ne preporučuje kombinovanje ramiprila sa navedenim lekovima. Ako je indikovana istovremena upotreba, ove lekove treba primeniti sa oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu

Heparin
Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primene ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

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

Vazopresorni simpatomimetici i ostale supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo leka Ampril: preporučuje se praćenje krvnoga pritiska.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lekovi koji mogu uticati na promenu 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 litijuma. 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 Ampril. Pored toga, istovremena primena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova može povećati rizik od daljeg pogoršanja bubrežne funkcije i i povećanja kalemije.

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

Neprilizin (NEP) inhibitori: Istovremenom primenom ACE inhibitora i NEP inhibitora, kao što je racekadotril, postoji povećan rizik za pojavu angioedema. (videti odeljak 4.4).

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

Trimetoprim i fiksna kombinacija sa sulfometoksazolom (kotrimoksazol): Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hiperkalemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Ampril se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Kontraindikovana je primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog dejstva nakon upotrebe ACE inhibitora tokom prvog trimestra nisu dovoljni za donošenje zaključaka; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zameniti drugom 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 drugu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora tokom drugog i trećeg trimestra izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, odložena osifikacija lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) kod ljudi (videti odeljak 5.3).
Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljak 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 leka Ampril, pa je za vreme dojenja poželjno koristiti druge vidove terapije sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilima tokom dojenja, posebno kada se radi o dojenju novorođenčeta ili prevremeno rođene odojčadi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu oslabiti koncentraciju pacijenta i njegovu sposobnost da reaguje, pa stoga predstavljaju rizik u situacijama u kojima su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. sposobnost upravljanja vozilima i mašinama).
To se može dogoditi posebno na početku terapije ili pri prelasku sa terapije drugim lekovima na ramipril.
Nakon uzimanja prve doze i kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati mašinama tokom nekoliko sati.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil ramiprila uključuje perzistentni suvi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne neželjene reakcije obuhvataju angioedem, hiperkalemiju, oslabljenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija definisana je na sledeći način:
Veoma često (≥10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥l/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000), nepoznate učestalosti (učestalost ne može da se proceni iz dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

	Često	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznate učestalosti**
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Smanjeni broj belih krvnih ćelija (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), crvenih krvnih ćelija i trombocita, smanjenje koncentracije hemoglobina		Insuficijencija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema					Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana vrednost antinuklearnih antitela
Endokrini poremećaji					Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećana koncentracija kalijuma u krvi	Anoreksija, smanjen apetit			Smanjena koncentracija natrijuma u krvi
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju	Stanje konfuzije		Poremećaj pažnje
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezija, ageuzija, disgeuzija	Tremor, poremećaj ravnoteže		Cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti,

					osećaj peckanja, parozmija
Poremećaji oka		Poremećaj vida, uključujući zamućen vid	Konjunktivitis		
Poremećaji uha i labirinta			Oštećen sluh, tinitus		
Kardiološki poremećaji		Ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo praćeno osećajem vrućine	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		*Raynaud*-ov fenomen
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Neproduktivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	Bronhospazam, uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija			
Gastrointestinalni poremećaji	Zapaljenje gastrointestinalnog trakta, poremećaji 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
Hepatobilijarni poremećaji		Povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	Holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		Akutna insuficijencija jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, posebno makulo-papularni	Angioedem (izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva uzrokovana angioedemom može dovesti do smrtnog ishoda), pruritus, hiperhidroza	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	Fotosenzitivne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme*, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Spazam mišića, mijalgija	Artralgija			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oslabljena funkcija bubrega, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Bol u grudima, umor	Povišena telesna temperatura (pireksija)	Astenija		

Pedijatrijska populacija

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

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis „često“ (≥ 1/100 do < 1/10) u pedijatrijskoj populaciji, „ povremeno“ (≥ 1/1000 do < 1/100) kod odraslih.
- konjunktivitis „često“ (≥ 1/100 do < 1/10) u pedijatrijskoj populaciji, „retko“ (≥ 1/10000 do < 1/1000) kod odraslih.
- tremor i urtikarija „povremeno“ (≥ 1/1000 do < 1/100) u pedijatrijskoj populaciji, a „retko“ kod odraslih (≥1/10000 do < 1/1000).

Ukupni bezbednosni profil ramiprila kod pedijatrijskih pacijenata ne razlikuje se 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 povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima uključuju prekomernu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i bubrežnu insuficijenciju.

Terapija
Pacijente treba pažljivo pratiti, a lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Preporučene mere uključuju primarnu detoksikaciju (ispiranje želuca, primena adsorbensa) i mere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primenu alfa-l 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 prekursora 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 bradikinina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina 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 (afro-

karipskog porekla) sa hipertenzijom (uglavnom kod pacijenata sa hipertenzijom koji imaju nizak nivo renina) nego kod ljudi drugih rasa.

Farmakodinamska dejstva
Antihipertenzivne osobine
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 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/ Nefroprotekcija
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 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-vrednost
	%	%		
Svi pacijenti	**n=4645**	**N=4652**		
Primarno kombinovani događaji	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70-0,86)**	**<0,001**
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni parametari praćenja				
Smrtni ishod (bez obzira na uzrok)	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS

angine pektoris				
Hospitalizacija zbog insuficijencije srca	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 ≥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 placebu razvila jasna nefropatija, što odgovara RRR 24%; 95% CI [3-40], p=0,027.

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj kliničnoj studiji "REIN", na paralelnim grupama čiji je cilj bio da se proceni dejstvo terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (GFR) kod 352 normotenzivnih ili hipertenzivnih pacijenta (18-70 godina starosti), koji imaju blagu (srednja vrednost urinarne ekskrecije proteina > 1 i < 3 g/24 h) ili tešku proteinuriju (≥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 fltracije (GFR) po mesecu bilo manje 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 parametar praćenja 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 upotreba kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa dijabetes melitusom tip 2 uz dokaze o oštećenju ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija 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 mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne povrede bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, 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 (eng. *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 obe. Studija je prevremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brojčano 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/postojanim kliničkim znacima srčane insuficijencije, nakon zabeleženog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započeta je 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, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je obuhvatala 244 pedijatrijska pacijenta sa hipertenzijom (73% sa primarnom hipertenzijom), uzrasta 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 snižavanje sistolnog krvnog pritiska, ali je pri najvišoj dozi uticao na smanjenje dijastolnog krvnog pritiska. Primena srednje i visoke doze ramiprila dovela je do značajnog sniženja 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 u trajanju od 4 nedelje, sprovedenoj na 218 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6-16 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

Farmakokinetika i metabolizam

Resorpcija
Nakon oralne primene, ramipril se brzo resorbuje iz digestivnog trakta: maksimalne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se u okviru jednog sata od primene. 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%.

Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila u plazmi dostižu se za 2 - 4 sata nakon unošenja ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon doziranja uobičajenim dozama ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana lečenja.

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

Biotransformacija
Ramipril se gotovo 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.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifazno. Zbog njegovog snažnog saturabilnog 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 jednodnevnih doza ramiprila, efektivni poluživot ramiprilata bio je 13 - 17 časova pri primeni 5 - 10 mg ramiprila i značajno duže pri primeni nižih doza od 1,25 - 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je posledica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

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

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 renalnom funkcijom.

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 hepatičnom funkcijom.

Dojenje
Pojedinačna oralna doza 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 hipertenzivnih pacijenata, uzrasta 2-16 godina, čija je telesna masa bila ≥ 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 ramiprilata bio je u visokoj korelaciji sa logaritmom telesne mase ($p<0,01$), kao i dozom ($p<0,001$). Vrednost klirensa i volumena distribucije povećavala se sa uzrastom dece za svaku doznu grupu. Doza od 0,05 mg/kg kod dece dostigla je nivoe izloženosti koji su bili komparabilni sa nivoima kod odraslih posle primene ramiprila u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg je kod dece dovela 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 koncentracije 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.

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

Ampril; 1,25 mg:
natrijum-hidrogenkarbonat;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
skrob, preželatinizovani 1500;
natrijum-stearilfumarat.

Ampril; 2,5 mg:
natrijum-hidrogenkarbonat;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
skrob, preželatinizovani 1500;
natrijum-stearilfumarat;
Pigment Blend PB 22886 Yellow, sastava:
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- laktoza, monohidrat.

Ampril; 5 mg:
natrijum-hidrogenkarbonat;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
skrob, preželatinizovani 1500;
natrijum-stearilfumarat;
Pigment Blend PB 24899 Pink, sastava:
- gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- laktoza, monohidrat.

Ampril; 10 mg:
natrijum-hidrogenkarbonat;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
skrob, preželatinizovani 1500;
natrijum-stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//lL) koji sadrži 10 tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:
Ampril, tablete, 30 x (1,25mg): 515-01-01507-21-001
Ampril, tablete, 30 x (2,5mg): 515-01-01508-21-001
Ampril, tablete, 30 x (5mg): 515-01-01509-21-001
Ampril, tablete, 30 x (10mg): 515-01-01510-21-001

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

Datum prve dozvole: 05.04.2006
Datum poslednje obnove dozvole: 03.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2022.