

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ENOX tablete 1,25 mg

ENOX tablete 2,5 mg

ENOX tablete 5 mg

ENOX tablete 10 mg

ramipril

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka

ENOX tablete 1,25 mg

Svaka tableta sadrži 1,25 mg ramiprila. Enox 1,25 mg sadrži 118,2 mg laktoze (59,1 mg glukoze i 59,1 mg galaktoze) po jednoj dozi.

ENOX tablete 2,5 mg

Svaka tableta sadrži 2,5 mg ramiprila. Enox 2,5 mg sadrži 112,5 mg laktoze (56,25 mg glukoze i 56,25 mg galaktoze) po jednoj dozi.

ENOX tablete 5 mg

Svaka tableta sadrži 5 mg ramiprila. Enox 5 mg sadrži 102,5 mg laktoze (51,25 mg glukoze i 51,25 mg galaktoze) po jednoj dozi.

ENOX tablete 10 mg

Svaka tableta sadrži 10 mg ramiprila. Enox 10 mg sadrži 82,5 mg laktoze (41,25 mg glukoze i 41,25 mg galaktoze) po jednoj dozi.

Za ostale pomoćne supstance pogledajte dio 6.1. Lista pomoćnih susptanci

3. Farmaceutski oblik

Tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti - smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika:

- s manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolesti (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u povijesti bolesti),
- s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1.).

Liječenje bolesti bubrega:

- glomerularna dijabetička nefropatija u početnom stadiju, definirana prisutnošću mikroalbuminurije,
- manifestna glomerularna dijabetička nefropatija definirana makroproteinurijom u bolesnika s najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika (vidjeti dio 5.1.),
- manifestna glomerularna nedijabetička nefropatija definirana makroproteinurijom ≥ 3 g/dnevno (vidjeti dio 5.1.).

Liječenje simptomatskog zatajenja srca.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: smanjenje mortaliteta u akutnoj fazi infarkta miokarda u bolesnika s kliničkim znakovima zatajenja srca, ako se s liječenjem započne nakon više od 48 sati nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Za oralnu primjenu.

Preporučuje se Enox uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Enox se može uzeti prije, za vrijeme ili poslije obroka, s obzirom da hrana ne utječe na biodostupnost lijeka (vidjeti dio 5.2.).

Enox tablete treba progutati s tekućinom. Ne smije ih se žvakati ili drobiti.

Odrasli bolesnici

Bolesnici liječeni diureticima

Nakon uvođenja terapije Enox tabletama može se pojaviti hipotenzija; veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Stoga se preporuča oprez jer ti bolesnici mogu imati nedostatak volumena i/ili soli.

Ako je moguće, potrebno je prekinuti liječenje diureticima 2 do 3 dana prije početka liječenja Enox-om (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s hipertenzijom kod kojih se ne prekine terapija diureticima, liječenje Enox tabletama treba započeti dozom od 1,25 mg. Također je potrebno pratiti bubrežnu funkciju te serumsku koncentraciju kalija. Daljnju dozu Enox-a treba prilagoditi prema ciljnom krvnom tlaku.

Hipertenzija

Dozu treba prilagoditi prema profilu svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka. Enox se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Davanje Enox-a treba započeti postupno s preporučenom početnom dozom od 2,5 mg dnevno. Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron mogu iskusi pretjerani pad krvnog tlaka nakon početne doze. Takvim bolesnicima preporuča se početna doza od 1,25 mg, a započinjanje liječenja treba provesti pod medicinskim nadzorom (vidjeti dio 4.4.).

Titriranje i doza održavanja

Doza se može udvostručiti u razmaku od 2 do 4 tjedna kako bi se progresivno dostigao ciljni krvni tlak; najveća dopuštena dnevna doza Enox-a iznosi 10 mg. Obično se lijek uzima jednom dnevno.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Enox-a jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporuča se udvostručiti dozu nakon jednog do dva tjedna liječenja te, zatim, nakon dodatnih dva do tri tjedna, povećati dozu do ciljne doze održavanja od 10 mg Enox-a jedanput dnevno.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Liječenje bolesti bubrega

Bolesnici s dijabetesom i mikroalbuminurijom

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg Enox-a jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporuča se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Bolesnici s dijabetesom i najmanje jednim kardiovaskularnim faktorom rizika

Početna doza

Preporučena početna doza je 2,5 mg Enox-a jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporuča se udvostručiti dnevnu dozu na 5 mg Enox-a nakon jednog do dva tjedna liječenja te na 10 mg nakon dodatnih dva do tri tjedna. Ciljna dnevna doza iznosi 10 mg.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makoproteinurijom ≥ 3 g/dnevno

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg Enox-a jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporuča se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Bolesnici s nedijabetičkom nefropatijom definiranom makoproteinurijom ≥ 3 g/dnevno

Početna doza

Preporučena početna doza je 1,25 mg Enox-a jedanput dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Ovisno o bolesnikovom podnošenju djelatne tvari, dozu treba postupno povećavati. Preporuča se udvostručiti dozu na 2,5 mg jedanput dnevno nakon dva tjedna liječenja te na 5 mg nakon dodatna dva tjedna.

Simptomatsko zatajenje srca

Početna doza

U bolesnika stabiliziranih na terapiji diureticima, preporučena početna doza je 1,25 mg dnevno.

Titriranje i doza održavanja

Enox treba titrirati tako da se doza udvostruči svakih jedan do dva tjedna do najveće dnevne doze od 10 mg. Poželjno je lijek uzimati dvaput na dan.

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa srčanim zatajenjem

Početna doza

Početna doza je 2,5 mg dvaput dnevno tijekom tri dana, za klinički i hemodinamički stabilne bolesnike 48 sati nakon infarkta miokarda. Ako početnu dozu od 2,5 mg bolesnik ne podnosi dobro, treba primijeniti dozu od 1,25 mg ramiprila dvaput dnevno tijekom dva dana. Dozu zatim treba povećati na 2,5 mg i 5 mg dvaput dnevno. Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

Također vidjeti doziranje za bolesnike koji se liječe diureticima.

Titriranje i doza održavanja

Dnevnu dozu treba postupno povećavati tako da se doza udvostruči u intervalima od jednog do tri dana do ciljne doze održavanja od 5 mg dvaput dnevno. Ako je moguće, dozu održavanja trebapodijeliti i uzeti dnevno u dva puta. Ako se doza ne može povećati na 2,5 mg dvaput dnevno, treba prekinuti s liječenjem.

Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) odmah nakon infarkta miokarda. Ako se donese odluka o liječenju takvih bolesnika, preporuča se terapiju započeti dozom od 1,25 mg jednom dnevno, a svako povećanje doze treba provoditi s posebnom pozornošću.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Dnevnu dozu za bolesnike s narušenom bubrežnom funkcijom treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2.):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min, početna doza je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg;
- u hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza iznosi 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg; lijek treba primijeniti par sati nakon provođenja hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.)

U bolesnika s oštećenjem jetre, liječenje Enox-om može se započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom i uz najveću dopuštenu dnevnu dozu od 2,5 mg.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost ramiprila u djece nisu još ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci za Enox opisani su u dijelovima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali ne mogu se dati specifične preporuke o doziranju.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koju pomoćnu tvar ili na druge ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore (vidjeti dio 6.1.)
- angioedem u povijesti bolesti (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II)
- izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.)
- izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Enox-om ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5)
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.)
- ramipril se ne smije koristiti u bolesnika u hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima
- istodobna primjena Enox-a s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne populacije

Trudnoća

ACE inhibitori, kao što je ramipril, ili blokatori angiotenzin II receptora se ne smiju koristiti za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

Bolesnici s visokom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron

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

Visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron može se, primjerice, očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka u sljedećih bolesnika:

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

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Prolazno ili trajno srčano zatajenje nakon infarkta miokarda

Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije

Inicijalna faza liječenja zahtijeva specijalni medicinski nadzor.

Starije osobe

Vidjeti dio 4.2.

Operativni zahvati

Liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, preporuča se prekinuti jedan dan prije operacije, kadgod je to moguće.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega potrebno je provjeriti prije i tijekom terapije te prilagoditi doziranje, posebice u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.). Postoji rizik od narušavanja funkcije bubrega, posebice u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Rizik može biti povećan u bolesnika koji se istovremeno liječe s mTOR (ciljna molekula rapamicina u sisavaca, eng. mammalian target of rapamycin) inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptinom ili racekadotrilom.

U slučaju pojave angioedema, liječenje Enox-om treba prekinuti te je potrebno odmah uvesti hitnu terapiju. Bolesnike treba držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog prestanka simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Enox (vidjeti dio 4.8.). Kod tih bolesnika javljala se abdominalna bol (s ili bez mučnine i povraćanja).

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena povećava se s istodobnom primjenom ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije Enoxom prije desenzibilizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Enox. Riziku od razvoja hiperkalijemije izloženi su bolesnici s bubrežnom insuficijencijom, bolesnici u poodmakloj dobi (> 70 godina), bolesnici s nekontroliranim dijabetesom ili bolesnici koji uzimaju kalijeve soli, kalij štedeće diuretike i druge djelatne tvari koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi ili bolesnici koji se nalaze u stanjima, kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istodobna primjena gore navedenih tvari smatra primjerenom, preporuča se redovito praćenje serumske koncentracije kalija (vidjeti dio 4.5.).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su opažene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a također je prijavljena depresija koštane srži. Preporuča se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje savjetuje se u početnoj fazi liječenja te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, s istodobnom bolesti vezivnog tkiva (npr. lupus erythematosus ili skleroderma) i svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dio 4.5. i 4.8.)

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

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

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

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Podaci kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindicirane kombinacije

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angiodema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Izvantjelesni postupci liječenja pri kojima krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teške anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza pri uporabi

Kalijeve soli, heparin, diuretici koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus i ciklosporin): moguća je hiperkalijemija te je stoga potrebno često kontrolirati koncentraciju kalija u serumu.

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol): Povećana incidencija hiperkalijemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

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

Vazopresorski simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak Enox: preporuča se kontrola krvnog tlaka.

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

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija te se posljedično može povećati toksični učinak litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidiijabetici uključujući inzulin: moguće su hipoglikemijske reakcije. Preporuča se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka Enox-a. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može povećati rizik od daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije te uzrokovati povećanje koncentracije kalija.

Ciklosporin: Tijekom istovremene primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin: Tijekom istovremene primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

mTOR inhibitori ili vildagliptin
Povećan rizik od nastanka angioedema moguć je u bolesnika koji se istovremeno liječe mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptinom. Potreban je oprez pri započinjanju liječenja (vidjeti dio 4.4).

Racekadotril
Potencijalno povećan rizik za nastanak angioedema prijavljen je kod istodobne primjene ACE inhibitora i NEP inhibitora (inhibitor enkefalinaze, eng. neutral endopeptidase inhibitor) kao što je racekadotril (vidjeti dio 4.4)

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Enox se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a kontraindiciran je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon upotrebe ACE inhibitora tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3 "Neklinički podaci o sigurnosti primjene"). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Dojenje

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova na Enox. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tabelarni prikaz nuspojava:

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

	ČESTO	MANJE ČESTO	RIJETKO	VRLO RIJETKO	NEPOZNATO
Srčani poremećaji		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
Poremećaji krvotoka i limfnog sistema		eozinofilija	smanjen ukupni broj leukocita (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, smanjen hemoglobin, smanjen broj trombocita		oštećenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	vrtoglavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		ishemija mozga uključujući ishemijski moždani udar i prolaznu ishemiju mozga, oslabljene psihomotorne vještine, parosmija
Poremećaji oka		poremećaj vida uključujući zamagljen vid	konjuktivitis		
Poremećaji uha			narušen sluh, tinitus		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Neproductivni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu, nosna kongestija			
Gastrointestinalni poremećaji	upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su	upala jezika		aftozni stomatitis

	probave, bol u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	smrtni ishodi povezani s uporabom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, zatvor, suhoća usta			
Bubrežni i urinarni poremećaji		narušena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, posebno makulopapularni	angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), pruritus, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	fotosenzitivne reakcije	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Mišićni spazam, mijalgija	artralgija			
Endokrini poremećaji					<u>sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)</u>

Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje kalija u serumu	anoreksija, gubitak apetita			smanjenje natrija u serumu
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, ortostatski krvni pritisak smanjen, sinkope	crvenilo praćeno osjećajem vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
Opšti poremećaji i promjene na mjestu aplikacije	bol u prsima, umor	pireksija	astenija		
Poremećaj imunološkog sistema					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana antinuklearna antitijela
Hepatobilijarni poremećaji		povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina	holestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepatocelularno oštećenje)		akutno zatajenje jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom)
Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa		prolazna erektilna impotencija, smanjen libido			ginekomastija
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj sna, uključujući somnolenciju	zbunjenost		poremećaj pažnje

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila pratila se u 325 djece i adolescenata, u dobi 2-16 godina u dva klinička ispitivanja. Dok je priroda i ozbiljnost nuspojava slična onima u odraslih, učestalost sljedećih nuspojava je veća u djece:

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „manje često“ ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u odraslih.
- konjuktivitis „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „rijetko“ ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$) u odraslih
- tremor i urtikarija „manje često“ ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, a „rijetko“ u odraslih ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$).

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za

formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti.
ATK oznaka: C09AA05

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovodi do vazodilatacije. S obzirom da angiotenzin II također stimulira izlučivanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (afro-karipska skupina, hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku koncentraciju renina), nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamička svojstva

Antihipertenzivna svojstva

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

U većine bolesnika, početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze, postaje vidljiv 1-2 sata nakon oralne primjene. Vrhunac učinka jednokratne doze, obično se postiže 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimum antihipertenzivnog učinka kontinuiranog liječenja ramiprilom obično je uočljiv nakon 3-4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak održava dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i pretjeranog povećanja krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i opcionalnu terapiju srčanim glikozidima, dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao pozitivne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni lijevi i desni ventrikularni tlak punjenja, smanjen ukupni

periferni vaskularni otpor, povećan udarni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Lijek je također utjecao na smanjenje neuroendokrine aktivacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija / Nefroprotekcija

Provedena je preventivna placebo kontrolirana studija (HOPE studija), u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji, na više od 9200 bolesnika. U studiju su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje). Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

Klinička studija HOPE. osnovni rezultati

	Ramipril	Placebo	Relativni rizik (interval pouzdanosti 95%)	P- vrijednost
	%	%		
Svi bolesnici	n=4645	N=4652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78(0,70-0,86)	<0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80(0,70-0,90)	<0,001
Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka	6,1	8,1	0,74(0,64-0,87)	<0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68(0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni ishodi(bez obzira na ishod)				
Smrtni ishod(bez obzira na uzrok)	10,4	12,2	0,84(0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	16,0	18,3	0,85(0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine pektoris	12,1	12,3	0,98(0,87-1,1)	NS
Hospitalizacija zbog srčanog zatajenja	3,2	3,5	0,88(0,70-0,98)	0,25
Komplikacije povezane sa dijabetesom	6,4	7,6	0,84(0,72-0,98)	0,03

Tokom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE, proučavan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u usporedbi s placebom, na 3577 bolesnika, u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), s pretežno dijabetesom tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), s hipertenzijom ili normotenzijom. Primarna analiza pokazala je da je 117 (6,5%) sudionika koji su uzimali ramipril i 149 (8,4%) bolesnika na placebo razvilo očitu nefropatiju, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

U multicentričkoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj s paralelnom skupinom, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) u 352 normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 18-70 godina), koji pate od blage (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom > 1 i < 3 g/24 h) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 h), zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Obje subpopulacije bile su prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (ispitivanje prerano prekinuto zbog pozitivnog učinka u skupini koja je primala ramipril) pokazala je da je srednja vrijednost mjesečnog smanjenja GFR-a niža u bolesnika koji su primali ramipril, nego u bolesnika na placebo; $-0,54$ (0,66) naprema $-0,88$ (1,03) ml/min/mjesec, $p = 0,038$. Razlika između skupina je tako iznosila $0,34$ [0,03-0,65] ml/min/godini; 23,1% bolesnika u skupini koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod studije - udvostručenje početne koncentracije kreatinina u serumu i/ili

završnu fazu bolesti bubrega (eng. ESRD, potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega) - naprema 45,5% bolesnika u placebo skupini ($p = 0,02$).

Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda

Klinička studija AIRE obuhvatila je preko 2000 bolesnika s prolaznim/trajnim kliničkim znacima srčanog zatajenja, nakon dokumentiranog infarkta miokarda. Terapija ramiprilom započeta je 3 do 10 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Studija je pokazala da je nakon prosječnog vremena praćenja od 15 mjeseci, smrtnost u bolesnika liječenih ramiprilom bila 16,9%, a u bolesnika na placebo 22,6%. To znači apsolutno smanjenje smrtnosti od 5,7% i relativno smanjenje rizika od 27% (95 % CI [11-40 %]).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, koje je obuhvaćalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% s primarnom hipertenzijom), u dobi od 6-16 godina, bolesnici 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 u odraslih, na temelju tjelesne težine. Nakon 4 tjedna, ramipril se pokazao nedjelotvornim u ciljanom ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je pri najvišoj dozi utjecao na smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka. Srednje i visoke doze ramiprila pokazale su značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Navedeni učinak nije bio vidljiv u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s postupnim povećanjem doze i naknadnim randomiziranim ukidanjem terapije (*withdrawal study*) u trajanju od 4 sedmice, provedenom na 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-16 godina (75% s primarnom hipertenzijom), u kojem je zabilježen umjeren povrat ("rebound") i dijastoličkog i sistoličkog krvnog pritiska, ali ne i statistički značajan povrat na početne vrijednosti, 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 temeljene na tjelesnoj težini. Ramipril nije pokazao linearni terapijski odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

5.2.Farmakokinetičke osobine

Farmakokinetika i metabolizam

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Biodostupnost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi dosežu se 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon doziranja uobičajenim dozama ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vežanje na proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Metabolizam

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen, zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

Primjena jednokratne oralne doze ramiprila nije pokazala mjerljivu prisutnost ramiprila i njegovih metabolita u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je na 30 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika, u dobi od 2-16 godina, s tjelesnom težinom ≥ 10 kg. Nakon primjene doza od 0,05 do 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i ekstenzivno metabolizirao u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi dosegnute su unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata pokazivao je visoku korelaciju s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$), kao i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećali su se s povećanjem dobi djece za svaku dozirnu skupinu. Doza od 0,05 mg/kg u djece pokazala je razinu izloženosti usporedivu s onom u odraslih nakon primjene ramiprila u dozi od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg u djece rezultirala je u razinama izloženosti koje su bile veće od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno za odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa. Kliničke studije hronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste otkrivene su naznake poremećaja elektrolita u plazmi i promjene krvne slike. Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, primijećeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna, uz dnevne doze od 250 mg/kg/d. Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 (štakori), 2,5 (psi) i 8 (majmuni) mg/kg/d, bez štetnih učinaka.

Kliničke studije reproduktivne toksičnosti ramiprila na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora. Primjena ramiprila u ženki štakora tijekom fetalnog perioda i tijekom perioda laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja

bubrega (dilatacija bubrežnog pelvisa) u mladunčadi, pri dnevnim dozama od 50 mg/kg tjelesne težine ili višim.

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

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

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

ENOX 1,25 mg:

- Laktoza monohidrat
- natrijum bikarbonat,
- preželandizirani kukuruzni škrob,
- gliceril dibehenat,
- natrijum stearil fumarat

ENOX 2,5 mg:

- Laktoza monohidrat
- natrijum bikarbonat,
- preželandizirani kukuruzni škrob,
- gliceril dibehenat,
- natrijum stearil fumarat
- Top Mill žuti

ENOX 5 mg:

- Laktoza monohidrat
- natrijum bikarbonat,
- preželandizirani kukuruzni škrob,
- gliceril dibehenat,
- natrijum stearil fumarat
- Top Mill crveni

ENOX 10 mg:

- Laktoza monohidrat
- natrijum bikarbonat,
- preželandizirani kukuruzni škrob,
- gliceril dibehenat,
- natrijum stearil fumarat
- Top Mill plavi

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok valjanosti

ENOX 1,25 mg: 2 godine

ENOX 2,5 mg; 5 mg; 10 mg: 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ENOX tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakiranju, izvan dohvata djece!

Ne postoje posebne mjere čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 1,25 mg ramiprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 2,5 mg ramiprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 5 mg ramiprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 10 mg ramiprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište), **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA** (mjesto puštanja serije lijeka u promet) i **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac b.b.

75300 Lukavac

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

ENOX, tableta, 30 x 1,25 mg: 04-07.3-2-2944/20 od 25.03.2021.

ENOX, tableta, 30 x 2,5 mg: 04-07.3-2-3598/25 od 09.09.2025.

ENOX, tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-3599/25 od 09.09.2025.

ENOX, tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-3600/25 od 09.09.2025

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA:

09.09.2025.