

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ENOX PLUS tablete 2,5+12,5 mg
ENOX PLUS tablete 5+25 mg

Ramipril + hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ENOX PLUS tablete 2,5+12,5 mg
Svaka tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.
ENOX PLUS tablete 5+25 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je za bolesnike kojima se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati uzimanjem samo ramiprila ili hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se **ENOX PLUS** uzimati jednom dnevno, u isto vrijeme dana, obično ujutro.

ENOX PLUS se može uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka, budući da unos hrane ne utječe na njegovu biodostupnost (vidjeti dio 5.2).

ENOX PLUS treba progutati s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti.

Odrasli

Dozu treba odrediti individualno prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4) i kontroli krvnog tlaka.

Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida obično se preporučuje nakon titriranja doze s jednom od individualnih komponenti.

Primjenu **ENOX PLUS** treba započeti s najmanjom dostupnom dozom. Ako je neophodno, doza se može progresivno povećati do postizanja ciljanog krvnog tlaka. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 10 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni diureticima

U bolesnika koji se istovremeno liječe diureticima preporučuje se oprez, s obzirom da se nakon početka liječenja može javiti hipotenzija. Prije početka liječenja **ENOX PLUS** treba razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

Ukoliko prekid liječenja nije moguć, preporučuje se da se liječenje započne s najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga, preporučuje se promjena na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidrohlorotiazida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:

ENOX PLUS je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega zbog hidroklorotiazida (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjiti dozu ENOX PLUS-a. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se liječiti samo s najmanjim dozama fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida nakon monoterapije ramiprilom. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, liječenje **ENOX PLUS** može se započeti samo uz strogi medicinski nadzor, a najveće dopuštene dnevne doze iznose 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida. **ENOX PLUS** je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Stariji bolesnici

Početna doza treba biti manja, a naknadna titracija doze treba biti postupnija zbog veće vjerojatnosti nuspojava, posebno u vrlo starih i slabih bolesnika.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena **ENOX PLUS** u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi ACE inhibitor, hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili na bilo koju pomoćnu tvar **ENOX PLUS-a** (vidjeti dio 6.1).
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II).
- Izvantjelesni postupci koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min u bolesnika koji nisu na dijalizi.
- Klinički značajni poremećaji elektrolita, koji se mogu pogoršati nakon uzimanja **ENOX PLUSa** (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Hepatička encefalopatija .
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika s diabetesom mellitusom ili s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA). Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je prikladno, započeti s

alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom

U bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog tlaka i poremećaja bubrežne funkcije zbog ACE inhibicije, posebice pri prvoj primjeni ACE inhibitora ili istodobnoj primjeni diuretika ili pri prvom povećanju doze. Značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, prilikom čega je potreban medicinski nadzor uključujući kontrolu krvnog tlaka, treba očekivati primjerice:

- u bolesnika s teškom hipertenzijom,
- u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim srčanim zatajenjem,
- u bolesnika s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku prilikom ulaska i izlaska (npr. stenozna aortalnog ili mitralnog zalistka),
- u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu,
- u bolesnika u kojih postoji ili se može pojaviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike prethodno liječene diureticima),
- u bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom
- u bolesnika koji su podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito se preporučuje popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli prije početka liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim, takve korektivne akcije moraju se pažljivo odvagati naspram opasnosti od volumnog preopterećenja).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokada angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hirurški zahvat

Preporučuje se liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, prekinuti ako je moguće jedan dan prije operacije.

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor

Primarni hiperaldosteronizam

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida ne predstavlja terapiju izbora za primarni hiperaldosteronizam. Ako ramipril i hidroklorotiazida koriste bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pozorno praćenje razine kalija u plazmi.

- Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

Bolesnici s bolešću jetre

Poremećaji elektrolita zbog diuretske terapije uključujući hidroklorotiazid mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre.

Kontrola bubrežne funkcije

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te treba prilagoditi dozu posebno u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega ili s renovaskularnom bolešću uključujući bolesnike s hemodinamički relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega tiazidi mogu ubrzati razvoj uremije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se razviti kumulativni učinci djelatne tvari. Ako progresivno oštećenje bubrega postane evidentno, na što ukazuje povećanje razine neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo ponovno procijeniti terapiju, uzimajući u obzir ukidanje terapije diureticima (vidjeti dio 4.3.).

Poremećaj elektrolita

Kao kod svih bolesnika koji se liječe diureticima, potrebna je periodička provjera serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozna). Iako se hipokalijemija može razviti tijekom primjene tiazidnih diuretika, istodobna terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Rizik od hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, u bolesnika koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita te u bolesnika koji istodobno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidjeti dio 4.5). Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se otkrije niska razina kalija, potrebno je izvršiti korekciju. Može se javiti dilucijska hiponatrijemija. Smanjenje razine natrija može u početku biti asimptomatsko te je, stoga, neophodna redovita provjera. Provjeru treba češće provoditi u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući **ENOX PLUS**. Među bolesnike s rizikom od razvoja hiperkalijemije ubrajaju se oni s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnici u dobi > od 70 godina, bolesnici s nekontroliranim dijabetesom te oni koji koriste kalijeve soli, kalij štedeće diuretike i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi te bolesnici sa stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istodobna primjena gore navedenih tvari smatra uputnom, preporučuje se redoviti nadzor razine kalija u serumu (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.

Hepatička encefalopatija

Poremećaji elektrolita uzrokovani diuretskom terapijom, uključujući hidrokortiazid mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije treba odmah prekinuti terapiju.

Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorciju kalcija u bubrežima te može uzrokovati hiperkalcijemiju. To može interferirati s testovima za funkciju paratiroidne žlijezde.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8).

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena **ENOX PLUS**-a.

Hitno liječenje potrebno je započeti što prije. Bolesnika treba nadzirati barem 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8). Ti bolesnici imali su bolove u truhu (s/bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije **ENOX PLUS**-a prije desenzibilizacije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se kontrola broja bijelih krvnih stanica kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća se kontrola preporučuje na početku liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, u

bolesnika koji istodobno imaju kolagenu bolest (npr. lupus erythematosus ili sklerodermija) i u svih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu utjecati na promjenu krvne slike (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Akutna miopija i glaukom uskog ugla

ENOX PLUS, sulfonamid, može izazvati idiosinkratičnu reakciju, rezultirajući akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom uskog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidrokloriazida što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Rizični čimbenici za razvoj glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju pojavu angioedema u crnih bolesnika nego u bolesnika drugih rasa. Kao i kod ostalih ACE inhibitora, moguće je da će ramipril biti manje učinkovit u crnih bolesnika nego u bolesnika drugih rasa, što je možda uzrokovano većom prevalencijom hipertenzije s niskom razinom renina u populaciji crnaca s hipertenzijom.

Sportaši

Hidrokloriazid može uzrokovati pozitivan rezultat na anti-doping testiranju.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija ENOX PLUS može narušiti toleranciju glukoze. U bolesnika s dijabetesom može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Latentni dijabetes može se manifestirati tijekom terapije ENOX PLUS.

Diuretska terapija tiazidima povezana je s povećanjem razine kolesterola i triglicerida. U nekih bolesnika koji primaju terapiju tiazidima može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Tijekom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Ostalo

Reakcije osjetljivosti mogu se javiti u bolesnika s ili bez alergije ili bronhijalne astme u povijesti bolesti. Zabilježena je mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemskog lupusa erythematosusa.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostrukablokada 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:

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija, kontraindicirani su izvantjelesni postupci liječenja, tijekom kojih krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su hemodijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. Poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran-sulfatom (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizatorske membrane ili druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

Lijekovi koji sadrže aliskiren: Kombinacija ramiprila s lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana u bolesnika s dijabetesom mellitusom ili umjerenim oštećenjem bubrega, a ne preporučuje se u drugih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

Mjere opreza pri uporabi

Kalijeve soli, heparin, kalij štedeci diuretici i ostale djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin): može se javiti hiperkalijemija te je, stoga, potrebno pažljivo praćenje razine serumskog kalija.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje snižavaju krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (za diuretike vidjeti dio 4.2).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila: preporučuje se kontrola krvnog tlaka. Nadalje, učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidroklorotiazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku: povećana vjerojatnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).

Litijeve soli: ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja toksičnog učinka litija. Razina litija mora se pratiti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija te dodatno povisiti već povećani rizik od toksičnosti litija uzrokovane primjenom ACE inhibitora. Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem se, stoga, ne preporučuje.

Antidijabetici uključujući inzulin: mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka ENOX PLUS. Nadalje, istodobno liječenje ACE inhibitorima i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od narušavanja funkcije bubrega te do porasta kalijemije.

Oralni antikoagulansi: antikoagulantni učinak može biti smanjen prilikom istodobne upotrebe hidroklorotiazida.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine likviricije, laksativi (u slučaju dogotrajne uporabe) i druge kaliuretske tvari ili tvari koje smanjuju razinu kalija u plazmi: povećani rizik od nastanka hipokalijemije.

Preparati digitalisa, djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT interval te antiaritmici: moguća pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjeni antiaritmijski učinak u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija).

Metildopa: moguća hemoliza.

Kolestiramin ili drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači: smanjena apsorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon tih lijekova

Mišićni relaksansi tipa kurare: moguć pojačani i produljeni učinak mišićnih relaksansa.

Soli kalcija i lijekovi koji povećavaju razinu kalcija u plazmi: može se očekivati porast koncentracije serumskog kalcija u slučaju istodobne primjene s hidroklorotiazidom te je, stoga, potrebno pažljivo praćenje serumskog kalcija.

Karbamazepin: rizik od hiponatrijemije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom

Kontrastna sredstva koja sadržavaju jod: u slučaju dehidracije izazvane diureticima, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećani rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno prilikom primjene većih doza kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

Penicilin: hidroklorotiazid se izlučuje u distalnim tubulima i smanjuje izlučivanje penicilina.

Kinin: hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

Heparin: moguć porast koncentracije kalija u serumu.

Vildagliptin : povećana incidencija angioedema nađena je u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore i vildagliptin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

ENOX PLUS se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4) te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu dostatni za donošenje zaključaka; ne može se, međutim, isključiti mali porast rizika. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II 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 uputno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima / antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti odjeljak 5.3. 'Neklinički podaci o sigurnosti primjene'). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (također vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, prouzročiti fetoplacentalnu ishemiju te postoji rizik od zaostatka u rastu. Osim toga, u slučaju izlaganja lijeku blizu termina poroda, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi. Hidroklorotiazid može uzrokovati smanjenje volumena plazme, kao i uteroplacentalnog protoka krvi.

ENOX PLUS je kontraindiciran tijekom dojenja.

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tijekom dojenja su nedostadni te se preporuča koristiti alternativnu terapiju s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tiazida tijekom dojenja povezana je sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije u majki dojilja. Mogu se pojaviti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalijemija te bilirubinska encefalopatija. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, 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. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze ne preporuča se voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Prijavljeni neželjeni efekti za ramipril i HCT uključuju sljedeće:

Veoma često (>1/10); često (>1/100, <1/10); neuobičajeno (>1/1,000, <1/100); rijetko (>1/10,000, <1/1,000), veoma rijetko (<1/10,000), uključujući sporadične prijave.

Ramipril

	ČESTO	NEUOBIČAJE NO	RIJETKO	VEOMA RIJETKO	NEPOZNATO
Srčani poremećaji		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			Infarkt miokarda
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	parestezije, poremećaj osjeta okusa	tremor, vrtoglavica poremećaj ravnoteže osjećaj pečenja ageuzja dizgeuzija.		ishemija mozga uključujući ishemijski moždani udar i prolaznu ishemiju mozga, oslabljene psihomotorne vještine, parosmija osjećaj peckanja
Poremećaji oka		poremećaj vida uključujući zamagljen vid	konjuktivitis		Smanjeno suženje uzrokovano hidrokloridom akutni glaukom uskog kuta uzrokovan hidrokloridom.
Poremećaji uha			oštećenje sluha, zujanje u	tinitus	Narušen sluh

			ušima		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Neproductivni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući astmu, nosna kongestija			Brohospazm uključujući pogoršanu astmu alergijski alveolitis nekardiogeni plućni edem uzrokovan hidroklorotiazidom
Gastrointestinalni poremećaji	gastrointestinalne upale, probavne smetnje, bolovi u predjelu abdomena, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	Pankreatitis (slučajni sa smrtnim ishodom ACE inhibitorima), povećani enzimi gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem trbuhu uključujući gastritis, zatvor, suha usta	upala jezika		aftozni stomatitis
Bubrežni i urinarni poremećaji		oštećenje bubrega, uključujući akutnu insuficijenciju bubrega, povećana diureza, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana ureja, povećan kreatinin u serumu			pogoršanje postojeće proteinurije intersticijski nefritis uzrokovan hidroklorotiazidom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip makulopapularni	Angioedem koji može imati smrtni ishod, svrab kože, hiperhidroza	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	fotosenzitivne reakcije	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, dermatitis, pemfigoid ili lihenoid, egzantem ili enantem, alopecija

					oniholiza reakcija foto-osjetljivosti,
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Mišićni spazam, mijalgija	artralgija			artralgija, spazam mišića slabost mišića, mišićnokoštan a ukočenost i tetanija uzrokovani hidroklorotiazidom
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje kalija u serumu neodgovorajuća kontrola dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećana razina glukoze i urične kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećana razina kolesterola i/ili triglicerida uzrokovana hidroklorotiazidom	anoreksija, gubitak smanjena razina kalija u krvi uzrokovana hidroklorotiazidom omak apetita			smanjena razina natrija u krvi glikozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezija, hiperkalcijemija, dehidracija uzrokovana hidroklorotiazidom
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, ortostatski krvni tlak smanjen, sinkope		vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		tromboza u kontekstu teškog gubitka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
Opći poremećaji i promjene na mjestu aplikacije	bol u prsima, umor	Pireksija bol u prsištu	astenija		
Poremećaj imunološkog sistema					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana antinuklearna antitijela
Hepatobilijarni poremećaji		enzimi jetre i/ili povećanje konjugiranih	Kolestatska žutica, hepatocelularna		Akutna insuficijencija jetre,

		bilirubina	a šteta		holestatski hepatitis (ponekad fatalan)
Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa		prolazna impotencija, smanjen libido			ginekomastija
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući pospanost	stanje konfuzije		poremećaj pažnje

	VEOMA ČESTO	ČESTO	NEUOBIČAJE NO	RIJETKO	VEOMA RIJETKO
Srčani poremećaji		Postuuralna hipotenzija, palpitacije		Srčane aritmije	
Poremećaji krvotoka i limfnog sistema				Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, depresija koštane srži	
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica	Gubitak apetita	Paraestezija	
Poremećaji oka			Ksantopsija, prolazno zamućenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)		
Gastrointestinalni poremećaji		Iritacija želuca, proljev, zatvor, pankreatitis			
Bubrežni i urinarni poremećaji			Intersticijski nefritis	Disfunkcija bubrega	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Reakcije fotosenzitivnosti, osip, urtikarija	Kožne reakcije nalik na lupus eritematosus, ponovna aktivacija kožnog lupusa eritematosusa, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza.	

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva				Mišićni spazmi	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatrijemiju i hipokalijemiju), povišeni holesterol i trigliceridi		Anoreksija		Metabolička alkalozna
Vaskularni poremećaji				Nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)	
Opšti poremećaji i promjene na mjestu aplikacije		Slabost	Vrućica		
Poremećaji imunološkog sistema				Sijaloadenitis	
Hepatobilijarni poremećaji			Žutica		
Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa					
Psihijatrijski poremećaji				Nemir, depresija, poremećaji sna	

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčanu aritmiju, gubitak svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može inducirati akutnu retenciju urina.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori, kombinacije (blokatori enzima konvertaze sa diureticima)

Mehanizam djelovanja

Ramipril

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 i u aktivnu vazokonstruktivnu supstancu angiotenzin II kao i razgradnja aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina uzrokuju vazodilataciju

S obzirom da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječan terapijski odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u bolesnika crne rase s hipertenzijom (afrokaripska skupina - populacija hipertenzivnih bolesnika koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego u bolesnika ostalih rasa.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik.

Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika nije u potpunosti poznat. Inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima. Pojačano bubrežno izlučivanje tih iona povezano je s povećanim mokrenjem (zbog osmotskog vezanja vode).

Povećano je izlučivanje kalija i magnezija, a smanjeno izlučivanje urične kiseline. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidroklorotiazida mogli bi biti: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjena u bubrežnom vaskularnom otporu te smanjeni odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamične osobine

Ramipril

Primjena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema velikih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze postiže se obično 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom uobičajeno se postiže nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan tijekom dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne izaziva brzo i pretjerano povećanje krvnog tlaka (tzv. "rebound" hipertenzija).

Hidroklorotiazid

Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se unutar 2 sata, vršno djelovanje postiže se nakon 4 sata, a djelovanje traje otprilike 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja.

Učinak na snižavanje krvnog tlaka povezan je s blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida

U kliničkim studijama primjena ove kombinacije uzrokovala je veće smanjenje krvnog tlaka, nego kad je bilo koja od tih tvari primijenjena samostalno. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzinaldosteron sistema, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak na gubitak kalija koji je povezan s ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora s tiazidskim diuretikom ima sinergistički učinak te također smanjuje rizik od hipokalijemije koji izazivaju ti diuretici korišteni pojedinačno.

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA Nephron-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta; vršna koncentracija ramiprila u plazmi postiže se unutar jednog sata. Prema nalazima 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 postižu se 2 do 4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata u plazmi, nakon uzimanja uobičajenih doza ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja

Distribucija

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

Metabolizam

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

Izlučivanje

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 narušenom 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 s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila 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.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Nakon oralne primjene oko 70% hidroklorotiazida apsorbira se iz probavnog trakta. Vršna koncentracija hidroklorotiazida u plazmi postiže se za 1,5 do 5 sati.

Distribucija

Vežanje hidroklorotiazida za proteine plazme iznosi 40%.

Metabolizam

Hidroklorotiazid se zanemarivo malo metabolizira u jetri.

Izlučivanje

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo potpuno putem bubrega (> 95 %) u nepromijenjenom obliku; 50% do 70% jednokratne oralne doze izlučuje se unutar 24 sata. Poluvijek eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje hidroklorotiazida putem bubrega je smanjeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens hidroklorotiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije hidroklorotiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom..

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

Nisu zabilježene bitne promjene u farmakokinetici hidroklorotiazida u bolesnika s cirozom jetre. Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca

Ramipril i hidroklorotiazid

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida nema utjecaja na biodostupnost svake pojedine komponente.

Kombinacija fiksne doze može se smatrati bioekvivalentnom lijekovima koji sadrže pojedine komponente.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida nije pokazala akutnu toksičnost u štakora i miševa u dozama do 10.000 mg/kg. Ispitivanja primjene ponovljenih doza provedena na štakorima i majmunima pokazala su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita S obzirom da studije pojedinih komponenti nisu pokazale rizik, nisu provedene studije mutagenosti i karcinogenosti s kombinacijom djelatnih tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića otkrila su da je kombinacija nešto toksičnija od pojedinih komponenti, ali niti jedna studija nije pokazala teratogena svojstva kombinacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

ENOX PLUS 2,5+12,5 mg
ENOX PLUS 5+25 mg

- Laktoza monohidrat
- natrijum bikarbonat
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- gliceril dibehenat
- natrijum stearil fumarat
- purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ENOX PLUS 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 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg HCT u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta) .

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 5 mg ramiprila i 25 mg HCT 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)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

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

ENOX Plus, tableta, 30 x (2,5 + 12,5) mg: 04-07.3-2-4837/15 od 30.09.2015.

ENOX Plus, tableta, 30 x (5 + 25) mg: 04-07.3-2-4838/15 od 30.09.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Septembar, 2015.

