

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule  
Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule  
Pinmirol Plus 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule  
Pinmirol Plus 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule:  
Jedna kapsula sadrži 5 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (6,934 mg amlodipinbesilata), 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Jedna kapsula sadrži 5 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (6,934 mg amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

Pinmirol Plus 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Jedna kapsula sadrži 10 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (6,934 mg amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

Pinmirol Plus 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Jedna kapsula sadrži 10 mg ramiprila, 10 mg amlodipina (13,868 mg amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule:  
Kapsula s ružičastom neprozirnom kapicom i neprozirnim tijelom svijetlosive boje.

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Kapsula s ružičastom neprozirnom kapicom i neprozirnim tijelom kremasto-bijele boje.

Pinmirol Plus 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Kapsula s tamnoružičastom neprozirnom kapicom i neprozirnim tijelom žute boje.

Pinmirol Plus 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule:  
Kapsula sa smeđom neprozirnom kapicom i neprozirnim tijelom karamel boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Pinmirol Plus je namijenjen za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika, adekvatno kontroliranih istovremenom primjenom zasebnih lijekova u istoj dozi kao u kombinaciji, ali kao zasebne tablete (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula u propisanoj jačini.

Pinmirol Plus se može uzimati prije, uz ili nakon obroka, jer unos hrane ne mijenja njegovu bioraspoloživost (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija fiksne doze nije prikladna za početnu terapiju.

Bolesnici u kojih se ramipril, amlodipin i diuretik uvode istovremeno, mogu razviti simptomatsku hipotenziju.

Ako je potrebno prilagoditi dozu, to treba provesti samo s monokomponentama i nakon određivanja odgovarajućih doza, moguće je prebacivanje na novu fiksnu kombinaciju.

### Posebne populacije

#### Bolesnici liječeni diureticima

U bolesnika koji su liječeni diureticima potreban je oprez, budući da se u ovih bolesnika može javiti nedostatak tekućine i/ili soli. Treba provjeravati bubrežnu funkciju i razinu kalija u serumu.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2)

Pinmirol Plus se ne smije koristiti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre jer količina ramiprila premašuje maksimalnu dozu koja je dopuštena u ovom stanju.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kako bi se pronašla optimalna početna i doza održavanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba individualno prilagoditi svakom bolesniku, zasebnim titracijama doza za komponente ramipril, amlodipin i hidroklorotiazid (detalje vidjeti u Sažetku opisa svojstava lijeka monokomponentnih preparata).

Dnevna doza lijeka Pinmirol Plus u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega se treba temeljiti na klirensu kreatinina.

- Ako je klirens kreatinina  $\geq 60$  ml/min, maksimalna dnevna doza lijeka Pinmirol Plus je 10 mg/10 mg/25 mg.
- Ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, maksimalna dnevna doza lijeka Pinmirol Plus je 5 mg/10 mg/25 mg.
- Pinmirol Plus je kontraindiciran u bolesnika s anurijom ili teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR)  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).
- U bolesnika na hemodijalizi: maksimalna dnevna doza je 5 mg/10 mg/25 mg; lijek treba primijeniti nekoliko sati nakon što se provede hemodijaliza.

Tijekom liječenja lijekom Pinmirol Plus treba pratiti bubrežnu funkciju i kalij u serumu. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, treba prekinuti primjenu lijeka Pinmirol Plus, a njegove komponente treba davati u adekvatno prilagođenim dozama.

#### Stariji bolesnici

U starijih bolesnika preporučuje se oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno kod maksimalne doze lijeka Pinmirol Plus, 10 mg/10 mg/25 mg, zbog veće mogućnosti nuspojava, osobito u vrlo starih i slabih bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Pinmirol Plus u djece i adolescenata mladih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene.

### Način primjene

Kapsule treba uzeti peroralno jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, uz obrok ili neovisno o obroku.

Ne smiju se žvakati niti drobiti. Ne smiju se uzimati sa sokom od grejpa.

#### 4.3. Kontraindikacije

- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili ranije stečeni angioedem zbog uzimanja ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin-II receptora (AIIRA).
- šok (uključujući kardiogeni šok).
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- izvantjelesni postupci liječenja 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.
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- u bolesnika s hipotenzivnim ili hemodinamički nestabilnim stanjima.
- u bolesnika s hemodinamski nestabilnim zatajenjem srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- anurija.
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. visoki stupanj aortne stenozе).
- Istodobna primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- istodobna primjena lijeka Pinmirol Plus 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).
- preosjetljivost na amlodipin ili drugi dihidropiridinski BKK (blokator kalcijevih kanala), ramipril, ili druge ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore, hidroklorotiazid ili druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- oštećenje funkcije jetre.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

##### Posebne populacije

##### Trudnice

Liječenje ACE inhibitorima poput ramiprila ili antagonista angiotenzin-II receptora (AIIRA) ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Prije planirane trudnoće potrebno je promijeniti liječenje na drugo antihipertenzivno liječenje s lijekovima koji su dokazano sigurni za primjenu u trudnoći, osim u slučaju kad je nastavak liječenja ACE inhibitorima/AIIRA neophodan. Kada se utvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima/AIIRA te, ako je potrebno, započeti s alternativnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

##### Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom

U bolesnika s pojačanom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od akutnog pada krvnog tlaka i poremećaja funkcije bubrega zbog ACE inhibicije, posebno kada se ACE inhibitor ili istodobni diuretik prvi put primjenjuju ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, pri čemu je potreban medicinski nadzor s kontrolom krvnog tlaka, može se očekivati u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika s teškom hipertenzijom.
- u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca.

- u bolesnika s hemodinamski značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku prilikom ulaska i izlaska (npr. stenoza aortnog ili mitralnog zalistka).
- u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu.
- u bolesnika u kojih postoji ili se može razviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike liječene diureticima).
- u bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom.
- u bolesnika koji su podvrgnuti velikom operativnom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju.

Općenito se preporučuje prije početka liječenja korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli (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 istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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.

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

Potreban je poseban medicinski nadzor ovih bolesnika na početku liječenja.

#### Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba liječiti oprezno. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) prijavljena incidencija plućnog edema bila je veća u skupini koja je liječena amlodipinom nego u placebo skupini (vidjeti dio 5.1). Blokatori kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, moraju se koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Pinmirol Plus se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre jer količina ramiprila premašuje maksimalnu dnevnu dozu (2,5 mg) koja je dopuštena u ovom stanju.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja lijekom Pinmirol Plus te treba prilagoditi dozu posebno u prvim tjednima liječenja. Potrebno je posebno pažljivo nadzirati bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Tiazidni diuretici potpuno su učinkoviti samo ako je bubrežna funkcija normalna ili jedva oštećena (procijenjeno na primjer izračunavanjem klirensa kreatinina iz serumskog kreatinina). U starijih osoba, vrijednost klirensa kreatinina treba ponovno prilagoditi prema dobi, težini i spolu bolesnika, prema Cockcroftovoj formuli, na primjer:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{dob}) \times \text{težina} / 0,814 \times \text{serumski kreatinin}$$

Uz:

- dob izraženu u godinama,
- težinu u kg,
- serumski kreatinin u mikromol/l.

Ova formula vrijedi za starije muške ispitanike, a treba je ispraviti za žene množenjem rezultata s 0,85. Hipovolemija, sekundarna zbog gubitka vode i natrija, izazvana diuretikom na početku liječenja, dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. To može rezultirati povećanjem uree u krvi i kreatinina u

serumu. Ovo prolazno funkcionalno zatajenje bubrega može pogoršati već postojeće zatajenje bubrega.

Tiazidni diuretici mogu potaknuti azotemiju u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega. Kada se Pinmirol Plus koristi u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodično praćenje elektrolita u serumu (uključujući kalij), kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Pinmirol Plus je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije u jednom funkcionalnom bubregu. Primjena ovog lijeka se također ne preporučuje u slučaju jednog funkcionalnog bubrega te u slučaju hipokalijemije. Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, pogotovo u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

#### Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

#### Kirurški zahvat

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima, poput ramiprila, jedan dan prije operativnog zahvata, ako je moguće.

#### Preosjetljivost/angioedem

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril, zabilježena je pojava angioedema (vidjeti dio 4.8). Ovaj rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) može biti povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati angioedem kao što su mTOR (cilj rapamicina kod sisavaca) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ili inhibitori neprilizina (NEP) (kao što je racekadotril). Kombinacija ramiprila sa sakubitriplom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

U slučaju pojave angioedema, liječenje ramiprilom treba prekinuti.

Treba započeti s hitnim liječenjem što je prije moguće. Bolesnika treba nadzirati najmanje 12 do 24 sata te otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril, zabilježena je pojava intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.8). Ti bolesnici patili su od boli u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja).

#### Anafilaktička reakcija tijekom desenzibilizacije

Primjena ACE inhibitora povećava vjerojatnost i težinu anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov kukaca i drugih alergena. Stoga je potrebno razmotriti privremeni prekid primjene ramiprila prije desenzibilizacije.

#### Neravnoteža razine elektrolita u serumu - kalij

Liječenje s lijekom Pinmirol Plus treba započeti tek nakon normalizacije koncentracija kalija i magnezija u serumu.

Tiazidi i srodni diuretici mogu uzrokovati pojavu hipokalijemije ili pogoršati postojeću hipokalijemiju. Tiazide treba primjenjivati oprezno u bolesnika s bolestima koje mogu uzrokovati značajan gubitak kalija, kao što je bolest bubrega s gubitkom soli ili poremećajima bubrežne funkcije prerrenalnog podrijetla (kardiogeni).

Rizik pojave hipokalijemije (< 3,5 mmol/l) mora se spriječiti u određenim rizičnim populacijama, koje predstavljaju stariji i/ili pothranjeni i/ili polimedicirani bolesnici, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, bolesnici s koronarnom i srčanom insuficijencijom. U ovom slučaju, hipokalijemija povećava srčanu toksičnost digitalisa i rizik od poremećaja ritma.

Bolesnici s produljenim QT intervalom na EKG-u također su u opasnosti, bilo da je podrijetlo kongenitalno ili uzrokovano lijekovima. Hipokalijemija (kao i bradikardija) tada djeluje kao čimbenik koji pogoduje nastanku teških aritmija, osobito torsades de pointes, potencijalno fatalnih, osobito u prisustvu bradikardije.

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. Bolesnici s rizikom od razvoja hiperkalijemije uključuju one s insuficijencijom bubrega, dob (> 70 godina), nekontrolirani dijabetes melitus ili one koji koriste kalijeve soli, diuretike koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju kalij u plazmi ili stanja kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza (vidjeti dio 4.5).

Prije početka liječenja s lijekom Pinmirol Plus preporučuje se normalizacija koncentracije kalija u serumu i prateće hipomagnezijemije.

Prva kontrola kalija u plazmi mora se provesti tijekom tjedna nakon početka liječenja. Nakon toga se preporučuje redovito praćenje kalija u serumu. Ravnotežu elektrolita, osobito kalija, treba pratiti u svih bolesnika koji primaju tiazidne diuretike. Kod kroničnog liječenja, razine kalija u serumu treba pratiti na početku liječenja. Kontrola do 3-4 tjedna može se razmotriti na temelju faktora rizika. Tada treba preporučiti redovite provjere, posebno u bolesnika s rizikom.

#### Neravnoteža razine elektrolita u serumu - natrij

Razine natrija u serumu treba pratiti prije početka liječenja i nakon toga u redovitim intervalima. Tiazidni diuretici mogu uzrokovati hiponatrijemiju ili pogoršati postojeću hiponatrijemiju. U ispitanika sa značajnim smanjenjem serumskog natrija i/ili značajnim smanjenjem volumena, kao što je uočeno u bolesnika koji primaju visoke doze diuretika, simptomatska hipotenzija se može pojaviti u rijetkim slučajevima nakon početka liječenja hidroklorotiazidom.

Pad razine natrija u plazmi može biti inicijalno asimptomatski, stoga je nužno redovito praćenje i treba biti još češće u populacijama koje su izložene riziku, posebno u starijih, pothranjenih, u bolesnika s ascitesom zbog ciroze jetre i u bolesnika s edemom zbog nefrotskog sindroma (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Nakon liječenja tiazidnim diureticima uočeni su izolirani slučajevi hiponatrijemije praćeni neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Sindrom neodgovarajućeg antidiuretskog hormona (SIADH) i posljedična hiponatrijemija primijećeni su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom.

Pinmirol Plus treba primjenjivati tek nakon normalizacije bilo kojeg volumena i/ili postojećeg volumena krvi. Inače, liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom.

U svih bolesnika koji primaju Pinmirol Plus potrebno je redovito, u prikladnim intervalima određivati elektrolite, posebno kalij, natrij i magnezij.

#### Kalcij u serumu

Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija mokraćom i mogu dovesti do blagog i prolaznog povišenja kalcija u serumu u nedostatku poznatih abnormalnosti u metabolizmu kalcija.

Hidroklorotiazid treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hiperkalcijemijom i treba ga primijeniti samo nakon korekcije bilo koje postojeće hiperkalcijemije. Hidroklorotiazid treba prekinuti ako se tijekom liječenja pojavi hiperkalcijemija. Tijekom liječenja tiazidnim diureticima potrebno je redovito kontrolirati serumski kalcij. Izražena hiperkalcijemija može biti znak maskiranog hiperparatiroidizma. Tiazidne diuretike treba prekinuti prije ispitivanja funkcije paratiroidnih žlijezda.

#### Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC; engl. *Non-Melanoma Skin Cancer*) [karcinom bazalnih stanica (BCC; engl. *Basal Cell Carcinoma*) i karcinom skvamoznih stanica (SCC; engl.

*Squamous Cell Carcinoma*)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

#### Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija su rijetko zabilježene, a također je zabilježena i depresija koštane srži nakon liječenja ACE inhibitorima. Preporučuje se napraviti kontrolu broja bijelih krvnih stanica zbog utvrđivanja moguće leukopenije. Češće kontrole se preporučuju na početku liječenja te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u bolesnika koji istodobno imaju kolagenu bolest (npr. sistemski lupus eritematosus ili sklerodermija) te u svih bolesnika istodobno liječenih s lijekovima koji mogu dovesti do poremećaja broja krvnih stanica (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

#### Etničke razlike

ACE inhibitori uzrokuju veću stopu angioedema u bolesnika crne boje kože u odnosu na ostale bolesnike. Kao i kod drugih ACE inhibitora, moguće je da ramipril manje učinkovito snižava krvni tlak u bolesnika crne rase u odnosu na ostale bolesnike, što je možda uzrokovano većom prevalencijom hipertenzije uz nižu razinu renina, u populaciji crnaca koji pate od hipertenzije.

#### Kašalj

Kašalj je zabilježen vezano uz primjenu ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistirajući i prestaje nakon prestanka liječenja. Pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba uzeti u obzir kašalj koji je uzrokovan ACE inhibitorima.

#### Fotoosjetljivost

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz primjenu tiazidnih diuretika (vidjeti dio 4.8).

U slučaju pojave reakcije fotoosjetljivosti na liječenje, preporučuje se prekid liječenja. Ako je ponovna primjena liječenja neophodna, preporučuje se zaštita područja izloženih suncu ili umjetnim UVA.

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom uskog kuta

Hidroklorotiazid, sulfonamid, može izazvati idiosinkratičnu reakciju, rezultirajući efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida i/ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom uskog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidroklorotiazida što je brže moguće. Rizični čimbenici za razvoj glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

#### Glikemija i lipidemija

Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze i povišiti razine kolesterola i triglicerida u serumu. Bolesnicima koji boluju od šećerne bolesti će možda biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

#### Mokraćna kiselina

Hidroklorotiazid, kao i drugi diuretici, može uzrokovati povećane koncentracije mokraćne kiseline u plazmi, zbog smanjenja izlučivanja mokraćne i posljedičnog promicanja razvoja hiperuricemije ili pogoršanja već postojeće hiperuricemije koja može izazvati napadaje gihta u predisponiranih

bolesnika.

Dozu treba prilagoditi ovisno o razinama mokraćne kiseline u plazmi.

#### Antihipertenzivne kombinacije

Preporučljivo je sniziti dozu kada se kombinira s drugim antihipertenzivnim lijekom, barem u početku. Antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili inhibitora renina pojačan je liječenjem koje povećava aktivnost renina u plazmi (diuretici).

Preporučuje se oprez pri primjeni ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili direktnog inhibitora renina u kombinaciji s hidroklorotiazidom, osobito u bolesnika s manjkom natrijevog klorida i/ili u bolesnika s hipovolemijom.

#### Sportaši

Sportaši trebaju obratiti posebnu pozornost činjenici da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar, koja može inducirati pozitivne rezultate testa na anti-doping kontrolama.

#### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Pinmirol Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### Ostali bolesnici

Lupus: Zabilježeni su slučajevi pogoršanja ili aktivacije sistemskog eritematoznog lupusa povezanih s primjenom tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid su češće uz alergije i astmu.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima nisu provedena s lijekom Pinmirol Plus. Stoga su u ovom dijelu navedeni samo podaci o interakcijama s drugim lijekovima koji su poznati za pojedine djelatne tvari.

Međutim, važno je uzeti u obzir da Pinmirol Plus može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenziva (npr. diuretika).

#### Istodobna primjena nije preporučena

<b>Individualne komponente u lijeku Pinmirol Plus</b>	<b>Poznate interakcije sa sljedećim tvarima</b>	<b>Učinak interakcije s drugim lijekovima</b>
Ramipril i HCTZ	Litijeve soli	Izlučivanje litija može biti smanjeno primjenom ACE inhibitora i tiazida, i stoga toksični učinak litija može biti povećan. Stoga se kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu tijekom istodobne primjene.



Ramipril	Visokopropusne membrane u dijalizi ili hemofiltraciji	Izvantjelesni postupci liječenja, tijekom kojih krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotočnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran-sulfatom uslijed povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno provesti takav postupak liječenja, potrebno je razmotriti primjenu druge vrste membrane za dijalizu ili drugu skupinu antihipertenziva.
	Sakubitril/valsartan	Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje ramiprilom ne smije se započeti do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze sakubitрила/valsartana. Sakubitril/valsartan ne smije se započeti do 36 sati nakon zadnje doze lijeka Pinmirol Plus.
Amlodipin	Grejp ili sok od grejpa	Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer može doći do povećanja bioraspoloživosti u nekih bolesnika, što može dovesti do pojačanog učinka na sniženje krvnog tlaka.

Oprez pri uporabi

**Individualne komponente u lijeku Pinmirol Plus**

**Poznate interakcije sa sljedećim tvarima**

**Učinak interakcije s drugim lijekovima**

Ramipril	Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina	Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka ramiprila. Nadalje, istodobno liječenje ACE inhibitorima i NSAID lijekovima može povećati rizik od poremećaja funkcije bubrega i porasta razine kalija u krvi.
----------	---	--

<p>Kalijeve soli, heparin, diuretici koji zadržavaju kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim i u kombinaciji fiksni doza sa sulfametoksazolom, takrolimusom, ciklosporinom</p>	<p>Može doći do hiperkalijemije, stoga je potrebno pažljivo praćenje kalija u serumu.</p>
<p>Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzozin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin)</p>	<p>Može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (za diuretike vidjeti dio 4.2).</p>
<p>Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin)</p>	<p>Može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka ramiprila. Preporučuje se kontrola krvnog tlaka.</p>
<p>Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku</p>	<p>Povećana vjerojatnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Antidijabetici, uključujući inzulin</p>	<p>Mogu se pojaviti hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi.</p>
<p>mTOR inhibitori ili inhibitori DPP-IV</p>	<p>Povećan rizik od angioedema moguć je u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Potreban je oprez na početku terapije (vidjeti dio 4.4).</p>

	Neprilizin (NEP) inhibitori	Povećan rizik za nastanak angioedema prijavljen je kod istodobne primjene ACE inhibitora i NEP inhibitora, poput racekadotrila (vidjeti dio 4.4).
Amlodipin	<i>CYP3A4 inhibitori</i> (tj. inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina, klaritromicin, verapamil ili diltiazem)	Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjereno jakim CYP3A4 inhibitorima može značajno povećati izloženost amlodipinu. Kliničke translacije ovih PK varijacija mogu biti izraženije u starijih bolesnika. Stoga može biti potrebno pažljivo pratiti bolesnika i prilagoditi dozu.
	<i>CYP3A4 induktori</i> (tj. rifampicin, Hypericum perforatum)	Nakon istodobne primjene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti regulaciju doze tijekom i nakon istodobne primjene lijekova, osobito s jakim induktorima CYP3A4.
	Dantrolen (infuzija)	U životinja su primijećene letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i dantrolena intravenski. Zbog rizika od pojave hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala, poput amlodipina, u bolesnika u kojih se sumnja na malignu hipertermiju i uslijed liječenja maligne hipertermije.
	Simvastatin	Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina je dovela do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u usporedbi sa simvastatinom u monoterapiji. Maksimalnu dozu simvastatina, u bolesnika koji primaju terapiju amlodipinom, treba ograničiti na 20 mg dnevno.
	Ciklosporin	Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin, te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.
	Takrolimus	Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost

	takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa, kada je to potrebno.
	Mehanički cilj inhibitora rapamicina (mTOR) mTOR inhibitori poput sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa su CYP3A supstrati. Amlodipin je slabi CYP3A inhibitor. Tijekom istodobne primjene mTOR inhibitora, amlodipin može pojačati izloženost mTOR inhibitorima.
HCTZ	Lijekovi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju Hipokalijemija je predisponirajući faktor za poremećaje srčanog ritma (posebno torsades de pointes) i povećanje toksičnosti određenih lijekova, kao što je digoksin. Zbog toga su lijekovi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju uključeni u veliki broj interakcija. To su kaliuretički diuretici, sami ili u kombinaciji, stimulativni laksativi, glukokortikoidi, tetrakozaktid i amfotericin B (IV put).
	Lijekovi koji mogu uzrokovati hiponatrijemiju Neki lijekovi su češće uključeni u pojavu hiponatrijemije. To su diuretici, dezmopresin, antidepresivi koji inhibiraju ponovni unos serotonina, karbamazepin i okskarbazepin. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiponatrijemije.
	Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina Akutno zatajenje bubrega u bolesnika s rizikom (stariji i/ili dehidrirani ispitanici) zbog smanjene glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatacijskih prostaglandina zbog nesteroidnih protuupalnih lijekova). Nadalje, smanjenje antihipertenzivnog učinka. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.
	Antidijabetici, uključujući inzulin Mogu se pojaviti hiperglikemijske reakcije. Hidroklorotiazid može ublažiti učinak antidijabetičkih lijekova. Stoga se u početnoj fazi istodobne primjene preporučuje posebno pažljivo praćenje glukoze u krvi.
	Oralni antikoagulansi Kod istodobne primjene s hidroklorotiazidom moguće je smanjenje antikoagulantnog učinka
	Djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT interval i antiaritmici, koji vjerojatno induciraju torsade de pointes. (amiodaron, amisulprid, arsen, artenimol, klorokin, klorpromazin, citalopram, ciamemazin, difemanil, disopiramid, dofetilid, dolasetron, domperidon, dronedaron, droperidol, eritromicin, escitalopram, flupentiksol, flufenazin,

halofantrin, haloperidol, hidrokinidin, hidroksizin, ibutilid, levofloksacin, levomepromazin, lumefantrin, mekvitazin, metadon, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, pimozyd, pipamperon, piperakin, pipotiazin, prukaloprid, kinidin, sotalol, spiramicin, sulpirid, sultoprid, tiaprid, toremifen, vandetanib, vinkamin, zuklopentiksol)	
Digitalis	Hipokalijemija potiče toksične učinke digitalisa. Prethodno korigirajte svaku hipokalijemiju i izvršite klinički nadzor, praćenje elektrolita i elektrokardiografiju.
Diuretici koji štede kalij (sami ili u kombinaciji)	Racionalna kombinacija, korisna za neke bolesnike, ne isključuje pojavu hipokalijemije ili, osobito kod bubrežne insuficijencije i dijabetesa, hiperkalijemije. Pratite kalij u serumu, izvodite elektrokardiogram, i ako je prikladno, ponovno razmotrite liječenje.
Kalcijeve soli i lijekovi koji povećavaju koncentraciju kalcija u plazmi	U slučaju istodobne primjene s hidroklorotiazidom, može se očekivati povećanje koncentracije serumskog kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija mokraćom, stoga je potreban pažljiv nadzor razine serumskog kalcija.
Lijekovi koji uzrokuju ortostatsku hipotenziju	Antihipertenzivi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju. To je slučaj s nitratima, inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5, alfa blokatorima i onima namijenjenima urološkoj primjeni (alfuzozin, doksazosin, prazosin, silodozin, tamsulozin i terazosin), tricikličkih antidepressiva i neuroleptičkih fenotiazina, agonista dopamina, levodope, baklofena, amifostina.
Karbamazepin	Rizik od simptomatske hiponatrijemije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom. Kliničko i biološko praćenje.
Sekvestranti žučnih kiselina (kelirajuće smole) (npr. kolestiramin)	Sekvestranti žučnih kiselina vežu tiazidne diuretike u crijevima i smanjuju gastrointestinalnu apsorpciju za 43-85%. Primjena tiazida 4 sata nakon sekvestranata žučne kiseline smanjila je apsorpciju hidroklorotiazida za 30-35%. Primijenite tiazid 2-4 sata prije ili 6 sati nakon primjene sekvestranata žuči. Održavajte dosljedan slijed primjene. Pratite krvni tlak i, po potrebi, povećajte dozu tiazida.
Kontrastna sredstva koja sadrže	U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima,

jod	uključujući hidroklorotiazid, postoji povećan rizik od akutnog oštećenja bubrega, posebice pri visokim dozama kontrastnog sredstva koje sadrži jod. Rehidracija prije primjene jodiranog lijeka.
Ciklosporin	Opasnost od povećanja kreatininemije bez promjene koncentracije ciklosporina u krvi, čak i u odsustvu manjka natrija. Također opasnost od hiperuricemije i gihta kao komplikacija.
Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima	<p>Rizik od iznenadne arterijske hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega na početku liječenja ili pri povećanju doze kod liječenja ACE inhibitorom ili antagonistom angiotenzina II u slučaju već postojeće deplecije vode i natrija. Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodno liječenje diureticima moglo dovesti do deplecije vode i natrija, potrebno je:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ili prestati uzimati diuretik prije početka liječenja antagonistom angiotenzina II ili ACE, i ponovno uvesti hipokalijemijski diuretik ako je potrebno kasnije;</li> <li>• primijeniti smanjene početne doze antagonista angiotenzina II ili ACE i postupno povećavati dozu.</li> </ul> <p>Kod kongestivnog zatajenja srca liječenog diureticima, započeti s vrlo niskom dozom IEC ili antagonista angiotenzina II, po mogućnosti nakon smanjenja doze povezanog hipokalijemijskog diuretika.</p> <p>U svim slučajevima, pratiti funkciju bubrega (kreatinin u serumu) u prvim tjednima liječenja s ACE ili antagonistom angiotenzina II.</p>

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Dvostruka blokada RAAS s ARB, ACE inhibitorima ili aliskirenom

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

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka Pinmirol Plus tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Pinmirol Plus je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Vežano uz ramipril

Epidemiološki nije jasno dokazan rizik teratogenih učinaka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće; međutim nije moguće isključiti mali porast rizika. Liječenje treba zamijeniti drugim antihipertenzivnim liječenjem kojemu je dokazana sigurnost primjene u trudnoći, prije nastupa planirane trudnoće, osim ako je nastavak liječenja ACE inhibitorima nužno potreban.

Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s alternativnim liječenjem.

Poznato je da liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin-II receptora (AIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće ima fetotoksičan učinak (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučno nadzirati funkciju bubrega i razvoj lubanje. Novorođenčad čije majke su uzimale ACE inhibitore treba pažljivo nadzirati s obzirom na mogućnost razvoja hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Vežano uz amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći u ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama, zabilježena je reproduktivna toksičnost pri primjeni visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Primjena u trudnica se preporučuje samo ako nema sigurnije alternativne terapije i kada osnovna bolest predstavlja veći rizik za majku i plod.

#### Vežano uz hidroklorotiazid

Podaci o primjeni hidroklorotiazida tijekom trudnoće ograničeni su, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi placentalnu barijeru. U slučaju dugotrajne izloženosti hidroklorotiazidu tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće, može doći do pojave fetoplacentalne ishemije te postoji rizik zastoja u rastu, žutica i neravnoteža elektrolita. Osim toga, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi nakon izlaganja lijeku nedugo prije poroda. Hidroklorotiazid može smanjiti volumen plazme i uteroplacentalni protok krvi.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u slučajevima gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog opasnosti od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti u liječenju esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nikakvo drugo liječenje.

#### Ramipril/amlodipin/hidroklorotiazid

Nema iskustva u primjeni lijeka Pinmirol Plus u trudnica. Na temelju postojećih podataka o komponentama, ne preporučuje se primjena lijeka Pinmirol Plus tijekom prvog tromjesečja, a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## Dojenje

**Pinmirol Plus se ne preporučuje, a prednost se daje alternativnom liječenju s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, osobito pri dojenju novorođenčadi ili nedonoščadi.**

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinak na dojenče, ako su dojljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. S obzirom na to da nema dostatnih podataka o primjeni ramiprila tijekom dojenja, preporučuje se primijeniti

alternativno liječenje koje ima bolje utvrđeni sigurnosni profil tijekom dojenja, posebice pri dojenju novorođenčadi ili nedonoščadi. Primjena tiazida tijekom dojenja povezana je sa smanjenjem ili čak supresijom laktacije. Može doći do razvoja preosjetljivosti na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalijemije i nuklearnog ikterusa. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija u dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku. Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju je primilo dojenče procijenjen je s interkvartilnim rasponom od 3-7%, s maksimalnih 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o tome hoće li se nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja amlodipinom za majku.

#### **Plodnost**

##### Vežano uz amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija zabilježene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježene su nuspojave povezane s plodnošću mužjaka (vidjeti dio 5.3).

##### Vežano uz hidroklorotiazid

Nisu dostupni podaci o učinku hidroklorotiazida na plodnost u ljudi.

U ispitivanjima na životinjama, hidroklorotiazid nema učinka na plodnost ili začecje (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka poput omaglice) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja i stoga predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti osobito važne (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

To se posebno može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova. Ne preporučuje se upravljanje vozilima niti rad sa strojevima nekoliko sati nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze lijeka.

#### **4.8. Nuspojave**

##### **Sažetak sigurnosnog profila**

###### Ramipril

Sigurnosni profil **ramiprila** uključuje uporan suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem, hiperkalijemiju, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

###### Amlodipin

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom primjene **amlodipina** su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edemi i umor.

Ozbiljne nuspojave uključuju leukopeniju, trombocitopeniju, infarkt miokarda, atrijsku fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju, vaskulitis, akutni pankreatitis, hepatitis, angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis i Steven-Johnsonov sindrom.

###### Hidroklorotiazid

Djelatna tvar **hidroklorotiazid** može uzrokovati pogoršanje metabolizma glukoze, lipida i mokraćne kiseline i imati inverzni učinak na razinu kalija u plazmi.

Ozbiljni štetni učinci uključuju trombocitopeniju, leukopeniju, zatajenje koštane srži, aritmije, respiratorni distres, pankreatitis, teške kožne reakcije, akutno zatajenje bubrega, nemelanomski rak kože.

Učestalost nuspojava zabilježenih tijekom primjene svake djelatne tvari zasebno podijeljena je u sljedeće kategorije:



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

Učestalost	Ramipril	Amlodipin	Hidroklorotiazid
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>			
Manje često	Eozinofilija		
Rijetko	Smanjen broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjena vrijednost hemoglobina, smanjen broj trombocita		Trombocitopenija (ponekad s purpurom)
Vrlo rijetko		Leukopenija, trombocitopenija	Depresija koštane srži, agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija
Nepoznato	Zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija		Aplastična anemija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>			
Vrlo rijetko		Alergijske reakcije	Reakcija preosjetljivosti, nekrotizirajuća vaskulopatija
Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela		
<b><i>Endokrini poremećaji</i></b>			
Nepoznato	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)		
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>			
Vrlo često			Hipokalijemija, hiperlipidemija
Često	Povišena razina kalija u krvi		Hiperuricemija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija
Manje često	Anoreksija, smanjeni apetit		
Rijetko			Hiperkalcijemija, hiperglikemija, glikozurija, pogoršanje metaboličkog dijabetesa
Vrlo rijetko		Hiperglikemija	Hipokloremična alkalozia

Nepoznato	Snižena razina natrija u krvi		
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>			
Manje često	Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica, depresija	
Rijetko	Stanje konfuzije	Konfuzija	Poremećaji spavanja, depresija
Nepoznato	Poremećaj pažnje		
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>			
Često	Glavobolja, omaglica	Glavobolja, omaglica, somnolencija (osobito na početku liječenja)	
Manje često	Vrtoglavica, parestezija, ageuzija, disgeuzija	Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija	
Rijetko	Tremor, poremećaj ravnoteže		Glavobolja, omaglica, parestezija
Vrlo rijetko		Hipertonija, periferna neuropatija	
Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski udar i prolazan ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj pečenja, parosmija	Ekstrapiramidalni poremećaj	
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
Često		Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	
Manje često	Poremećaji vida uključujući zamućen vid		
Rijetko	Konjunktivitis		Poremećaji vida
Nepoznato			Akutna miopija, akutni glaukom uskog kuta, efuzija žilnice
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			
Manje često		Tinitus	
Rijetko	Oštećenje sluha, tinitus		
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>			
Često		Palpitacije	

Manje često	Ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	
Rijetko			Aritmije
Vrlo rijetko		Infarkt miokarda	
<b>Krvožilni poremećaji</b>			
Često	Hipotenzija, snižen ortostatski krvni tlak, sinkopa	Naleti crvenila	Ortostatska hipotenzija
Manje često	Naleti crvenila	Hipotenzija	Vaskulitis, kutani vaskulitis
Rijetko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		
Vrlo rijetko		Vaskulitis	
Nepoznato	Raynaudov fenomen		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>			
Često	Neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	Dispneja	
Manje često	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis	
Vrlo rijetko			Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem), akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Često	Gastrointestinalna upala, probavne smetnje, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	Mučnina, bol u abdomenu, dispepsija, promijenjene navike crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)	Mučnina, povraćanje, proljev, spazam, gubitak apetita

Manje često	Pankreatitis (iznimno su zabilježeni slučajevi fatalnog ishoda uz primjenu ACE inhibitora), povećanje koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena uključujući gastritis, konstipacija, suha usta	Povraćanje, suha usta	
Rijetko	Glositis		Nelagoda u abdomenu, konstipacija
Vrlo rijetko		Pankreatitis, gastritis, gingivalna hiperplazija	Pankreatitis
Nepoznato	Aftozni stomatitis		
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>			
Manje često	Povećana koncentracija jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina		
Rijetko	Kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		Intrahepatička kolestaza, žutica
Vrlo rijetko		Žutica, hepatitis, povećana koncentracija jetrenih enzima*	
Nepoznato	Akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima s fatalnim ishodom)		
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>			
Često	Osip, osobito makulopapularni		Urtikarija i drugi oblici osipa
Manje često	Angioedem; iznimno, opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati fatalni ishod; pruritus, hiperhidroza	Alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija	
Rijetko	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza		Reakcija fotoosjetljivosti

Vrlo rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti	Angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotoosjetljivost	Vrsta reakcije eritematoznog lupusa, reaktivacija eritematoznog lupusa, nekrotizirajuće i toksične epidermalne nekrolize
Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Toksična epidermalna nekroliza	Eritema multiforme
<b><i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i></b>			
Nepoznato			Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)**
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>			
Često	Grčevi u mišićima, mijalgija	Oticanje zglobova, grčevi u mišićima	
Manje često	Artralgija	Artralgija, mijalgija, bol u leđima	
Nepoznato			Grčevi u mišićima
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>			
Manje često	Oštećena funkcija bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, povećana diureza, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija ureje u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi	Poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja	Intersticijski nefritis, akutno zatajenje bubrega
Nepoznato			Poremećena renalna funkcija
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>			
Često			Impotencija
Manje često	Prolazna erektilna impotencija, smanjeni libido	Impotencija, ginekomastija	
Nepoznato	Ginekomastija		
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>			

Vrlo često		Edem	
Često	Bol u prsnom košu, umor	Umor, astenija	
Manje često	Pireksija	Bol u prsnom košu, bol, malaksalost	
Rijetko	Astenija		
Nepoznato			Astenija, vrućica
<b>Pretrage</b>			
Manje često		Povećanje težine, smanjenje težine	

\*U većini slučajeva uz kolestazu

\*\* Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9. Predoziranje

### **Vežano uz ramipril**

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

### **Vežano uz amlodipin**

U ljudi je iskustvo s namjernim predoziranjem ograničeno.

Raspoloživi podaci ukazuju na to da bi obimno predoziranje moglo dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabilježena je značajna i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija do i uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

### **Vežano uz hidroklorotiazid**

U predisponiranih bolesnika (npr. hiperplazija prostate), predoziranje hidroklorotiazidom može inducirati akutnu retenciju urina.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i pospanost. Hipokalijemija može rezultirati grčevima u mišićima i/ili naglašavati srčane aritmije povezane s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmičkih lijekova.

### **Liječenje**

U slučaju predoziranja s lijekom Pinmirol Plus, liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu koje je prošlo od gutanja i težini simptoma. Ispiranje želuca može biti korisno u nekim slučajevima. Može se razmotriti primarna detoksifikacija, na primjer, primjenom

adsorbensa. U zdravih dobrovoljaca pokazalo se da uporaba ugljena do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina smanjuje brzinu apsorpcije amlodipina.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i pozornost na volumen cirkulirajuće tekućine i izlučivanje urina. U slučaju hipotenzije, kao dodatak zamjeni volumena i soli, mora se razmotriti primjena alfa<sub>1</sub>-adrenergičkih agonista (npr. norepinefrin, dopamin) ili angiotenzina II (angiotenzinamid).

Vazokonstriktor može biti koristan u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može biti koristan u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U pokušaju uklanjanja ramiprila, ili ramiprilata, aktivnog metabolita ramiprila, postoji ograničeno iskustvo/nema iskustva vezano uz učinkovitost prisilne diureze ili promjene pH urina. Ramiprilat se hemodijalizom slabo uklanja iz opće cirkulacije. Ako se ipak uzme u obzir dijaliza ili hemofiltracija, razmislite o rizicima anafilaktoidnih reakcija s membranom visokog protoka.

Budući da se amlodipin snažno veže za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza biti od koristi.

Uklanjanje tiazidnih diuretika dijalizom je također zanemarivo.

Liječenje treba usmjeriti na vraćanje ravnoteže tekućina i elektrolita, korekcija hiponatrijemije treba biti postupna.

Potrebno je pružiti aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta te obratiti pozornost na volumen cirkulirajuće tekućine i izlučivanje urina.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE-inhibitori, druge kombinacije

ATK oznaka: C09BX03

#### **Mehanizam djelovanja ramiprila**

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim; kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu tvar angiotenzin II te razgradnju vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina uzrokuju vazodilataciju.

Dok angiotenzin II također potiče oslobađanje aldosterona, ramiprilat smanjuje njegovo izlučivanje.

Prosječan terapijski odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u bolesnika crne rase (afrokaripska skupina) s hipertenzijom (populacija hipertenzivnih bolesnika koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego u bolesnika ostalih rasa.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Antihipertenzivna svojstva*

Primjena ramiprila dovodi do značajnog smanjenja perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema značajnih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje sniženje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog učinka jednokratne doze postaje očigledan jedan do dva sata nakon peroralne primjene. Vršni učinak nakon jednokratne doze lijeka postiže se obično nakon 3 do 6 sati nakon peroralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Kod kontinuiranog liječenja ramiprilom, maksimalni antihipertenzivni učinak uobičajeno se postiže nakon 3 do 4 tjedna liječenja. Dokazano je da antihipertenzivni učinak traje tijekom 2 godine nakon dugotrajnog liječenja.

Nagli prekid terapije ramiprilom ne izaziva brzi i visoki ponovni porast krvnog tlaka.

### Zatajenje srca

Lijek je imao povoljan učinak na srčanu hemodinamiku (smanjeni tlakovi punjenja lijevog i desnog ventrikula, smanjen ukupni periferni vaskularni otpor, povećan minutni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Također je smanjio neuroendokrinu aktivaciju.

### Klinička djelotvornost i sigurnost ramiprila

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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### Mehanizam djelovanja amlodipina

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona koji pripada skupini derivata dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok iona kalcija u stanice srca i u stanice glatke muskulature krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je posljedica direktnog opuštajućeg učinka na glatke mišićne krvnih žila. Nije u potpunosti utvrđen točan mehanizam djelovanja kojim amlodipin ublažava anginu, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje sljedećim mehanizmima:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (eng. afterload) protiv kojeg srce pumpa krv. Budući da frekvencija srca ostaje stabilna, smanjenje tlačnog opterećenja smanjuje potrošnju energije i potrebu miokarda za kisikom.
2. Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemijskim područjima. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom razdoblja od 24 sata. Zbog polaganog nastupa djelovanja, primjena amlodipina nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom, primjena jedne doze amlodipina produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine, kao i vrijeme do depresije ST-intervalu za 1 mm te smanjuje učestalost napadaja angine kao i potrebu uzimanja tableta gliceril-trinitrata.

Amlodipin nije povezan s nepovoljnim metaboličkim učincima ili promjenama u koncentraciji lipida u plazmi te je pogodan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.



### **Mehanizam djelovanja hidroklorotiazida**

Hidroklorotiazid je benzotiazidni diuretik. Tiazidni diuretici djeluju uglavnom u distalnom tubulu bubrega, gdje inhibiraju resorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima što dovodi do izlučivanja oko 15% glomerularno filtriranog natrija, i slično, klorida (blokiranjem kotransportera NaCl). Pojačano bubrežno izlučivanje tih iona povezano je s povećanim mokrenjem (zbog osmotskog vezanja vode).

Povećano oslobađanje Na<sup>+</sup> i vode u kortikalnu sabirnu cijev i/ili povećani protok rezultira povećanim lučenjem i izlučivanjem K<sup>+</sup> i H<sup>+</sup>. Inhibicija reapsorpcije NaCl također rezultira neizravnom stimulacijom reapsorpcije Ca<sup>2+</sup>. Diuretski i natriuretski učinci pojavljuju se unutar 1 do 2 sata nakon oralne primjene hidroklorotiazida. Ova aktivnost je maksimalna nakon 4 do 6 sati i može trajati 10 do 12 sati.

Tijekom dugotrajne terapije hidroklorotiazidom, bubrežno izlučivanje kalcija se smanjuje. Ovaj mehanizam može dovesti do hiperkalcijemije.

Povećano je izlučivanje kalija i magnezija, a smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline. Visoke doze hidroklorotiazida mogu povećati izlučivanje bikarbonata zbog inhibicije karboanhidrataze, što rezultira alkalnim pH urina. Acidoza ili alkalozna nemaju značajne učinke na saluretske i diuretske učinke hidroklorotiazida. Brzina glomerularne filtracije se na početku terapije smanjuje u minimalnoj mjeri.

Mogući mehanizmi antihipertenzivnog učinka hidroklorotiazida mogli bi biti: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjene u bubrežnom vaskularnom otporu kao i smanjeni odgovor na norepinefrin i angiotenzin II. Vjerojatno se raspravlja i o smanjenju otpora perifernih krvnih žila, moguće zbog smanjenja koncentracije natrija u stijenkama krvnih žila, što dovodi do smanjenja osjetljivosti stijenki krvnih žila na norepinefrin.

Diureza izazvana tiazidnim diureticima prvo dovodi do smanjenja volumena plazme, minutnog volumena srca i sistemskog krvnog tlaka. Može se aktivirati sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Tijekom kontinuirane primjene, hipotenzivni učinak se održava, vjerojatno zbog smanjenja perifernog vaskularnog otpora; minutni volumen srca vraća se na vrijednosti zabilježene prije liječenja, volumen plazme ponekad ostaje smanjen, a aktivnost renina u plazmi može biti povećana.

#### *Farmakodinamički učinci*

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

Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja. Tijekom kronične primjene, antihipertenzivni učinak hidroklorotiazida u većini bolesnika ovisi o dozi, u dozama od 12,5 mg/dan do 50-75 mg/dan.

Učinak snižavanja krvnog tlaka popraćen je blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Prekoračujući određenu dozu, terapijski učinak tiazidnih diuretika ostaje nepromijenjen, dok se nuspojave nastavljaju povećavati: u slučaju neučinkovitosti, nije korisno, a često se i loše podnosi, povećati dozu izvan preporučenog doziranja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s nefrogenim dijabetesom insipidus, hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje urina i povećava osmolalnost urina.

Hidroklorotiazid nije učinkovit u bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min i/ili serumski kreatinin veći od 1,8 mg/100 ml).

#### *Nemelanomski rak kože*

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥ 50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja

raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti također dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 godina i starija)*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pinmirol Plus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije, s obrazloženjem da određeni lijek ne predstavlja značajnu terapijsku korist u odnosu na postojeće lijekove za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### **Ramipril**

#### *Apsorpcija*

Nakon peroralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta: vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar jednog sata. S obzirom na brzinu izlučivanja mokraćom, apsorbira se oko 56% ramiprila i na to ne utječe značajno prisutnost hrane u probavnom sustavu.

Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata je približno 45% nakon peroralne primjene 2,5 i 5 mg ramiprila.

Vršna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, postiže se 2 do 4 sata nakon primjene ramiprila. Pri uzimanju uobičajenih doza ramiprila jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata se postiže nakon otprilike 4 dana liječenja.

#### *Distribucija*

Vezivanje ramiprila i ramiprilata za proteine plazme je oko 73% odnosno 56%.

#### *Biotransformacija*

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

#### *Eliminacija*

Izlučivanje metabolita odvija se uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Uslijed potentnog, zasićenog vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat pokazuje produljenu fazu terminalne eliminacije s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

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

#### *Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)*

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega smanjeno je izlučivanje ramiprilata bubrezima, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećanja 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 u ramiprilat je usporen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza, te su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišene. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

#### *Dojenje*

Primjena jednokratne doze ramiprila od 10 mg nije proizvela razine koje bi se mogle otkriti u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

## **Amlodipin**

### *Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme*

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost lijeka se kreće u rasponu od 64% do 80%. Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

### *Biotransformacija/eliminacija*

Terminalni poluživot eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se najvećim dijelom metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, s izlučivanjem urinom od 10% nepromijenjenog ishodišnog spoja i 60% njegovih metabolita.

### *Primjena kod oštećene funkcije jetre*

Za primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenom funkcije jetre dostupno je vrlo malo kliničkih podataka. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultira duljim vremenom poluživota i povećanjem površine ispod krivulje (AUC) za otprilike 40–60%.

### *Primjena u starijih*

Vrijeme potrebno da se postigne vršna koncentracija amlodipina u plazmi slična je u starijih i u mlađih osoba. U starijih bolesnika klirens amlodipina smanjuje se s povećanjem površine ispod krivulje (AUC) i poluživota eliminacije. Povećanja AUC i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je kako je i očekivano za ovu dobnu skupinu bolesnika.

## **Hidroklorotiazid**

### *Apsorpcija*

Nakon oralne doze hidroklorotiazida, apsorpcija je brza (T<sub>max</sub> oko 2 sata). Povećanje srednje vrijednosti AUC je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida ima mali klinički učinak. Nakon peroralne primjene, apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida je 70%.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, smanjuje se apsorpcija hidroklorotiazida.

Kontinuirana primjena ne mijenja metabolizam hidroklorotiazida. Nakon 3 mjeseca liječenja hidroklorotiazidom u dnevnoj dozi od 50 mg, apsorpcija, eliminacija ili izlučivanje slični su onima zabilježenima tijekom kratkotrajnog liječenja.

### *Distribucija*

Hidroklorotiazid se nakuplja u eritrocitima, postižući maksimalnu koncentraciju 4 sata nakon peroralne primjene. Nakon 10 sati koncentracija eritrocita je približno 3 puta veća od koncentracije u plazmi. Prijavljeno je vezanje proteina u plazmi od oko 40-70%, a prividni volumen distribucije procijenjen je na 4-8 l/kg.

Poluživot je vrlo promjenjiv od jednog do drugog ispitanika: iznosi između 6 i 25 sati.

### *Metabolizam*

Hidroklorotiazid je podvrgnut zanemarivom metabolizmu jetre i nije dokazano da inducira ili inhibira bilo koje CYP450 izoenzime.

### *Izlučivanje*

Hidroklorotiazid se iz plazme izlučuje uglavnom kao nepromijenjen s poluživotom od oko 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. U 72 sata, 60 do 80% jednokratne oralne doze izlučuje se urinom, 95% nepromijenjeno, i 4% kao hidrolizat 2-amino-4-kloro-m-benzendisulfonamid (ABCS). Do 24% oralne doze se otkrije u fecesu, a zanemariva količina se izlučuje u žuč. Kod zatajenja bubrega i srca smanjuje se bubrežni klirens hidroklorotiazida i povećava se vrijeme poluživota. Isto je i u starijih osoba, s daljnjim povećanjem maksimalne koncentracije u plazmi.

### *Insuficijencija jetre*

Nisu zabilježene značajne promjene u farmakokinetici hidroklorotiazida u cirozi jetre. Hidroklorotiazid se ne bi trebao davati u jetrenoj komi ili pre-komi. Treba ga koristiti s oprezom u bolesnika s progresivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.4).

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### **Vežano uz ramipril**

#### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrila teratogena svojstva.

#### *Smanjenje plodnosti*

Plodnost nije bila narušena ni u mužjaka ni u ženki štakora.

Primjena ramiprila ženkama štakora tijekom fetalnog razdoblja i laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (dilatacija bubrežne zdjelice) u potomaka u dnevnim dozama od 50 mg/kg tjelesne težine ili više.

Ireverzibilno oštećenje bubrega također je zabilježeno u vrlo mladih štakora koji su primili jednokratnu dozu ramiprila.

### **Vežano uz amlodipin**

#### *Reproduktivna toksičnost*

Ispitivanja reprodukcije kod štakora i miševa su pokazala odgođeni i produljeni porođaj te smanjenu stopu preživljavanja mladunčadi kod primjene doza otprilike 50 puta većih od maksimalno preporučenih doza za ljude u odnosu mg/kg.

#### *Smanjenje plodnosti*

Kod štakora liječenih amlodipinom (mužjaci kroz 64 dana i ženke kroz 14 dana prije parenja) nije bilo učinka na plodnost kod primjene doza do 10 mg/kg/dan (8 puta\* veće doze od maksimalno preporučene doze za ljude od 10 mg u odnosu mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci štakora liječeni amlodipinbesilatom kroz 30 dana s dozom usporedivom s dozom za ljude u odnosu mg/kg, zabilježeno je smanjenje razine folikul-stimulirajućeg hormona u plazmi i testosterona te smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermataida i Sertoli stanica.

\* temeljeno na težini bolesnika od 50 kg

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### **Punjenje kapsule**

celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
natrijev stearilfumarat

#### **Ovojnica kapsule (5 mg/5 mg/25 mg)**

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

**Ovojnica kapsule (10 mg/5 mg/25 mg)**

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

**Ovojnica kapsule (10 mg/10 mg/25 mg)**

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

**Ovojnica kapsule (5 mg/5 mg/12,5 mg)**

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

5 mg/5 mg/25 mg: 30 mjeseci

10 mg/10 mg/25 mg, 10 mg/5 mg/25 mg, 5 mg/5 mg/12,5 mg: 36 mjeseci

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10, 28, 30, 60 i 100 tvrdih kapsula u PA-Al-PVC (laminat) blister pakiranju s Al-folijom, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Hafnerstrasse 211

8054 Graz

Austrija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule: HR-H-258726339

Pinmirol Plus 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-892087317  
Pinmirol Plus 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-988558187  
Pinmirol Plus 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-356194718

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

06. ožujka 2019./ 29. studenog 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.11.2023.