

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Prilen-Am 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Prilen-Am 5 mg/10 mg tvrde kapsule
Prilen-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Prilen-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prilen-Am 5 mg/5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku 6,95 mg amlodipinbesilata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: tijelo kapsule sadrži 0,0288 mg a kapica kapsule 0,0192 mg boje allura red AC (E129)

Prilen-Am 5 mg/10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku 13,9 mg amlodipinbesilata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: kapica kapsule sadrži 0,2542 mg boje azorubine, carmoisine (E122)

Prilen-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku 6,95 mg amlodipinbesilata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: kapica kapsule sadrži 0,0384 mg boje allura red AC (E129)

Prilen-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku 13,9 mg amlodipinbesilata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: tijelo kapsule sadrži 0,3813 mg a kapica kapsule 0,2542 mg boje azorubine, carmoisine (E122).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Prilen-Am 5 mg/5 mg tvrde kapsule su tvrde kapsule bez oznaka, veličine broj 3, s neprozirnim ljubičastim tijelom i neprozirnom ljubičastom kapicom, ispunjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Prilen-Am 5 mg/10 mg tvrde kapsule su tvrde kapsule bez oznaka, veličine broj 0, s neprozirnim svjetlo ružičastim tijelom i neprozirnom smeđom kapicom, ispunjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Prilen-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule su tvrde kapsule bez oznaka, veličine broj 0, s neprozirnim svjetlo ružičastim tijelom i neprozirnom ljubičastom kapicom, ispunjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Prilen-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule su tvrde kapsule bez oznaka, veličine broj 0, s neprozirnim smeđim tijelom i neprozirnom smeđom kapicom, ispunjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prilen-Am je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom pojedinih pripravaka, sa istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine. Prilen-Am kapsulu treba uzeti svaki dan jedanput dnevno u isto vrijeme.

Kombinacija u fiksnoj dozi nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebno prilagoditi doziranje, to se mora provesti sa monokomponentnim lijekovima, a nakon utvrđivanja odgovarajućih doza moguće je prijelaz na novu kombinaciju u fiksnoj dozi.

Posebne populacije

Bolesnici koji se liječe diureticima

Preporučuje se oprez u bolesnika koji uzimaju diuretike jer se u ovih bolesnika može javiti manjak tekućine i/ili soli. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i razinu kalija u serumu.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

Upute za doziranje nisu utvrđene u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre; stoga pri odabiru doze treba biti oprezan i započeti s manjom dozom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Farmakokinetička svojstva amlodipina nisu ispitana u teškim oštećenjima funkcije jetre; stoga se lijek mora primjenjivati s posebnim oprezom u tih bolesnika. Doziranje amlodipina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre treba započeti s najmanjom dozom i polako prilagođavati.

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, liječenje ramiprilom treba započeti samo pod pažljivim liječničkim nadzorom, a maksimalna dnevna doza je 2,5 mg ramiprila.

Doze ramiprila od 2,5 mg nisu moguće s ovim lijekom.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Kako bi se ustanovila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, doze se moraju podešavati individualno pojedinačnom titracijom doza ramiprila i amlodipina (za detalje vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka zasebnih pripravaka).

Dnevna doza *ramiprila* u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega mora se temeljiti na vrijednostima klirensa kreatinina:

-ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno podešavati početnu dozu (2.5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 10 mg

- ako je klirens kreatinina <60 ml/min, te u bolesnika s povišenim krvnim tlakom koji su na hemodijalizi, Prilen-Am se preporučuje samo bolesnicima kojima je doza promijenjena na 2,5 mg ili 5 mg ramiprila kao optimalna doza održavanja tijekom titracije ramiprila.

-ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min nije potrebno podešavati početnu dozu (2.5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 5 mg

-ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min početna doza je 1.25 mg/dan; maksimalna dnevna doza je 5 mg

-bolesnici s hipertenzijom koji su na dijalizi; ramipril se slabo dijalizira; početna doza je 1.25 mg/dan; maksimalna dnevna doza je 5 mg; lijek se smije primijeniti par sati nakon završetka hemodijalize.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje *amlodipina*. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom. Amlodipin se mora posebno pažljivo primjenjivati u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4.).

Tijekom liječenja Prilen-Am kapsulama potrebno je pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega, mora se prekinuti primjenu Prilen-Am kapsula, a pojedinačne komponente treba dati u odgovarajuće prilagođenim dozama.

Starije osobe

Početne doze ramiprila moraju biti manje, a titracija doze nakon toga mora biti sporija zbog veće mogućnosti pojave neželjenih učinaka. Primjena Prilen-Am kapsula ne preporučuje se u vrlo starih i slabih bolesnika.

U starijih osoba mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina, ipak, preporučuje se oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Primjena Prilen-Am kapsula ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta.

Ovaj lijek se uzima sa ili bez hrane.

Kapsula se ne smije žvakati ili lomiti.

Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa.

Kapsulu treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s običnom vodom).

4.3. Kontraindikacije

Vežano uz kombinaciju ramipril/amlodipin

- preosjetljivost na amlodipin, derivate dihidropiridina, ramipril, na bilo koje druge ACE inhibitore ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Vežano uz ramipril

- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili tijekom prijašnjeg liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II)
- ekstrakorporalna liječenja gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja (vidjeti dio 4.5.)
- signifikantna obostrana stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije solitarnog bubrega
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.)
- ramipril se ne smije primjenjivati u hipotenzivnih ili hemodinamski nestabilnih bolesnika.
- istodobna primjena lijeka Prilen-Am s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

Vežano uz amlodipin

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vezano uz ramipril

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započinjati liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili antagonistima angiotenzina II. Ukoliko se nastavak liječenja ACE inhibitorom/antagonistom angiotenzina II ne smatra presudnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, ako je potrebno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

Bolesnici s posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom
- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom izloženi su riziku akutnog izrazitog pada krvnog tlaka i pogoršanja funkcije bubrega zbog djelovanja ACE inhibitora, posebice prilikom prve primjene ACE inhibitora ili prve istovremene primjene diuretika ili kod prvog povećanja doze.
- Snažno aktiviranje renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava treba imati na umu, a medicinski nadzor uključujući praćenje krvnog tlaka potreban je npr. u:
- bolesnika s teškom hipertenzijom
 - bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
 - bolesnika s hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve klijetke (npr. stenoza aortnog ili mitralnog zaliska)
 - bolesnika sa unilateralnom stenozom renalne arterije i urednom funkcijom drugog bubrega
 - bolesnika s postojećim manjkom ili mogućom pojavom manjka tekućine i soli (uključujući bolesnike koji uzimaju diuretike)
 - bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom
 - bolesnika koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su tijekom anestezije izloženi tvarima koje uzrokuju hipotenziju
- Općenito, prije početka liječenja preporučuje se korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli (u bolesnika sa zatajenjem srca takvu korekciju mora se pažljivo procijeniti prema riziku volumnog preopterećenja).
- bolesnika s prolaznim ili trajnim zatajenjem srca nakon infarkta miokarda
 - bolesnika s rizikom pojave ishemijske bolesti srca ili mozga u slučaju akutne hipotenzije.
- Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

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 funkcije bubrega (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 provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Starije osobe

Vidjeti dio 4.2.

Kirurški zahvat

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

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega mora se procijeniti prije i tijekom liječenja, a doziranje prilagoditi, osobito u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo praćenje potrebno je u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.). Rizik od poremećaja funkcije bubrega prisutan je naročito u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). Taj rizik može biti povećan kod bolesnika koji se istodobno liječe s mTOR inhibitorima (inhibitori aktivacije ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca; npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptinom ili racekadotrilom.

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena ramiprila i smjesta primijeniti hitno liječenje. Bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i tek nakon potpunog nestanka svih simptoma bolesnika se može poslati na kućnu njegu.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). Ovi su bolesnici imali abdominalnu bol (s ili bez mučnine ili povraćanja).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5).

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena povećana je zbog ACE inhibicije. Prije desenzibilizacije potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ramiprila.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija, agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemije rijetko su primijećene, a također je zabilježena depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje bijele krvne slike radi otkrivanja moguće leukopenije. Savjetuje se češće praćenje u početnoj fazi liječenja i u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, bolesnika s kolagenom bolešću (npr. eritematozni lupus ili sklerodermija) i u svih onih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu promijeniti krvnu sliku (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u pripadnika crne rase nego u pripadnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego kod drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina, u populaciji crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

Tijekom liječenja ACE inhibitorima zabilježen je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, tvrdokoran i nestaje nakon prekida liječenja. U diferencijalnoj dijagnostici kašlja treba razmotriti kašalj uzrokovan ACE inhibitorima.

Bolesnici koji se liječe diureticima

Preporučuje se oprez u bolesnika koji se liječe diureticima jer se u ovih bolesnika može javiti manjak tekućine i/ili soli. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i razinu kalija u serumu.

Vežano uz amlodipin

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba oprezno liječiti. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), zabilježena je veća incidencija plućnog edema u skupini bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih bolesti i smrtnost.

Primjena u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, poluvrijeme izlučivanja amlodipina je produljeno a vrijednosti AUC povišene; preporuke doziranja nisu utvrđene. Stoga doziranje amlodipina treba započeti s manjom dozom uz potreban oprez kako na početku liječenja tako i pri povećanju doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je polagano titriranje doze uz pažljivi nadzor bolesnika.

Primjena u starijih bolesnika

U starijih osoba povećavanje doze mora biti pažljivo (vidjeti dio 5.2.).

Primjena u bolesnika sa zatajenjem bubrega

U ovih bolesnika može se primjenjivati uobičajena doza amlodipina. Promjene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem poremećaja funkcije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Ostalo

Ovojnica kapsula od 5 mg/5 mg i 10 mg/5 mg sadrži bojilo allura red AC-FD&C Red 40 (E129), a ovojnica kapsula od 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg sadrži bojilo azorubine/carmoisine (E122). Ta bojila mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežano uz ramipril

Kombinacije koje su kontraindicirane

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

Kombinacije koje zahtijevaju oprez kod primjene

Blokatori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih perindoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija perindoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Nadomjesci soli kalija, heparin, diuretici koji čuvaju kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagonist angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin) Potrebno je pažljivo pratiti kalij u serumu zbog moguće pojave hiperkalijemije.

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin: Potrebno je paziti na rizik od pojave hipotenzije. (vidjeti dio 4.2. za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila. Preporučuje se praćenje krvnog tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku: Povećana je vjerojatnost pojave hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija zbog čega se može pojačati toksičnost litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidijabetici uključujući inzulin: Može se javiti hipoglikemija. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina: Potrebno je paziti na smanjenje antihipertenzivnog učinka ramiprila. Osim toga, istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik pogoršanja funkcije bubrega i povećati razinu kalija.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

mTOR inhibitori ili vildagliptin

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

Racekadotril

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

Vežano uz amlodipin

Učinci drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori:

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički odraz tih PK varijacija može biti izraženiji kod starijih bolesnika. Kliničko praćenje i prilagodba doze se mogu pokazati potrebnima.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećani rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom, Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

CYP3A4 induktori:

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).

Dantrolen (infuzija): u životinja su nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom te kardiovaskularni kolaps, oboje povezani s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala, poput amlodipina, u bolesnika sklonih malignoj hipertermiji kao i u liječenju maligne hipertermije.

Primjena amlodipina sa grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer se može povećati bioraspoloživost u pojedinih bolesnika što može dovesti do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na smanjenje krvnog tlaka doprinose učincima smanjenja krvnog tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR)

Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcije 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.

Simvastatin: Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, etanola (alkohol), varfarina ili ciklosporina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Vezano uz ramipril

Primjena ramiprila se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Epidemiološki podaci vezani uz rizik teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu konkluzivni; međutim, mali se rizik ne može isključiti. Ukoliko nastavak liječenja ACE inhibitorom nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju koristiti zamjensko antihipertenzivno liječenje čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kad se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i ako je potrebno, započeti zamjensko liječenje. Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija). (Vidjeti također dio 5.3.). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lubanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, mora se pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Vezano uz amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u humanoj trudnoći nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama primijećena je reproduktivna toksičnost pri korištenju većih doza (vidjeti dio 5.3)

Primjena amlodipina u trudnoći preporučuje se samo ako nema sigurnijeg zamjenskog lijeka i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Vežano uz ramipril

Budući da nema podataka o primjeni ramiprila tijekom dojenja (vidjeti dio 5.2.), ne preporučuje se primjena, te se preporučuje primjeniti zamjensko liječenje koje je sigurno, pogotovo tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Vežano uz amlodipin

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja djeteta te dobrobit liječenja majke amlodipinom.

Plodnost

Vežano uz amlodipin

U nekih bolesnika koji su liječeni antagonistima kalcijevih kanala opisane su reverzibilne biokemijske promjene u glavama spermatozoida. Nedostatni su klinički podaci u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima opisane su nuspojave koje su utjecale na plodnost u muškaraca (vidjeti dio 5.3)

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uzimanje ovog lijeka može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilom te rada sa strojevima. Ako bolesnik koji uzima amlodipin osjeća vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu, to može umanjiti njegovu sposobnost reagiranja.

To se može dogoditi posebno na početku liječenja ili prilikom prelaska s druge terapije. Nakon primjene prve doze ili kod povećanja doze ne savjetuje se upravljati vozilima i raditi sa strojevima tijekom nekoliko sati.

4.8. Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1. navedene su nuspojave zabilježene tijekom liječenja ramiprilom i amlodipinom zasebno.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često ($\geq 1/10$) Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija	
	Rijetko	smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja	

		trombocita	
	Vrlo rijetko		leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko		alergijske reakcije
	Nepoznato	anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	
Endokrini poremećaji	Nepoznato	sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	povećanje razine kalija u krvi	
	Manje često	anoreksija, smanjenje teka	
	Vrlo rijetko		hiperglikemija
	Nepoznato	smanjenje natrija u krvi	
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	depresija, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja uključujući somniačnu	promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica, depresija
	Rijetko	zbunjenost	zbunjenost
	Nepoznato	poremećaj pažnje	
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja, omaglica	glavobolja, omaglica, somniačna (naročito na početku liječenja)
	Manje često	vertigo, parestezije, ageuzija, disgeuzija	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezijska, parestezija
	Rijetko	tremor, poremećaj ravnoteže	
	Vrlo rijetko		hipertenzija, periferna neuropatija

	Nepoznato	cerebralna ishemija uključujući ishemijski infarkt i tranzitorna ishemijska ataka (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parosmija	ekstrapiramidni poremećaj
Poremećaji oka	Manje često	smetnje vida uključujući zamagljen vid	smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Rijetko	konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta	Manje često		tinitus
	Rijetko	poremećaj sluha, tinitus	
Srčani poremećaji	Često		palpitacije
	Manje često	ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atrijsku)
	Vrlo rijetko		infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	crvenilo uz osjećaj vrućine
	Manje često	crvenilo uz osjećaj vrućine	hipotenzija
	Rijetko	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Vrlo rijetko		vaskulitis
	Nepoznato	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	dispneja
	Manje često	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	mučnina, abdominalna bol, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju),

	Manje često	pankreatitis (kod primjene ACE inhibitora iznimno rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom), porast enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis, konstipacija, suha usta	povraćanje, suha usta
	Rijetko	glositis	
	Vrlo rijetko		pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
	Nepoznato	aftozni stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	
	Rijetko	kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje	
	Vrlo rijetko		žutica, hepatitis
	Nepoznato	akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je iznimno rijedak)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, posebice makulopapularni	
	Manje često	angioedem; iznimno rijetko opstrukcija dišnih putova zbog angioedema može imati smrtni ishod; pruritus, hiperhidroza	alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem
	Rijetko	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	

	Vrlo rijetko	reakcija fotoosjetljivosti	angioedem, <i>erythema multiforme</i> , urtikarija, eksfolijativni dermatitis, Stevens- Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotoosjetljivost
	Nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	mišićni spazam, mijalgija	otok gležnja
	Manje često	artralgija	artralgija, mijalgija, bol u leđima, mišićni grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećanje razine ureje u krvi, povećanje razine kreatinina u krvi	poremećaji mokrenja, nikturija, često mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	ginekomastija	
Opći poremećaji i	Vrlo često		edem, umor
	Često	bol u prsima, umor	astenija

reakcije na mjestu primjene	Manje često	pireksija	bolovi u prsima, bol, malaksalost
	Rijetko	astenija	
Pretrage	Manje često		porast ili smanjenje tjelesne mase
	Vrlo rijetko		porast jetrenih enzima (uglavnom uz kolestazu)

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Vežano uz ramipril

Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati izrazitu perifernu vazodilataciju (s izrazitom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti uključujući primjenu alfa 1-adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila slabo se odstranjuje hemodijalizom iz sistemske cirkulacije.

Vežano uz amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Prema raspoloživim podacima veće predoziranje moglo bi rezultirati prekomjernom vazodilatacijom, a moguće i refleksnom tahikardijom. Prijavljeni su slučajevi izražene i vjerojatno prolongirane sustavne hipotenzije sve do šoka 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.

Liječenje

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranjem amlodipinom potrebno je pristupiti aktivnoj kardiovaskularnoj potpori uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje udova i praćenje cirkulirajućeg volumena i diureze.

Vazokonstriktor može biti od koristi u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka ukoliko nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima ispiranje želuca moglo bi biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena aktiviranog ugljena do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina smanjila je apsorpciju amlodipina. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB07

Mehanizam djelovanja ramiprila:

Ramiprilat, aktivni metabolit prolijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: enzim konverzije angiotenzina; kininaza II). U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivni vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovode do vazodilatacije.

Budući da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat dovodi do smanjenog izlučivanja aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju inhibitorom ACE bio je slabiji u crnih (afrokaripskih) hipertenzivnih bolesnika (obično hipertenzivna populacija s niskim razinama renina) nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamičko djelovanje

Primjena ramiprila dovodi do izraženog pada rezistencije perifernih arterija. Općenito, nema većih promjena u bubrežnom plazmatskom protoku i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do pada krvnog tlaka u ležećem i stajaćem položaju, bez kompenzacijskog rasta pulsa.

U većine bolesnika do početka antihipertenzivnog djelovanja jednostruke doze dolazi 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednostruke doze obično se postiže 3 do 6 sati nakon oralne primjene.

Antihipertenzivni učinak jednostruke doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u nastavku liječenja ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da antihipertenzivni učinak tijekom dugoročne terapije traje 2 godine.

Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje brzi i pretjerani ponovni porast krvnog tlaka.

Sigurnost primjene

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

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

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

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

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

Mehanizam djelovanja amlodipina:

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz dihidropiridinske skupine (spori blokator kanala ili antagonist kalcijevih iona), koji inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u glatko mišićje srca i krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina uzrokovan je izravnim djelovanjem na opuštanje glatkog mišićja krvnih žila. Točan mehanizam putem kojeg amlodipin ublažava anginu nije potpuno utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

1) Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor (afterload) protiv kojeg se bori srce. Budući da puls ostaje stabilan, to rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda i potrebu za kisikom.

2) Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola i u normalnim i u ishemijskim regijama. Ta dilatacija povećava isporuku kisika u miokard u bolesnika sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom, primjena lijeka jednom na dan osigurava klinički značajno smanjenje krvnog tlaka i u ležećem i u stajaćem položaju u razdoblju od 24 sata. Zbog sporog nastupa djelovanja, amlodipin ne uzrokuje akutnu hipotenziju.

U bolesnika s anginom, primjena amlodipina jednom na dan povećava ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do depresije ST segmenta do 1 mm, a smanjuje i učestalost napadaja angine i potrošnju tableta gliceril trinitrata.

Amlodipin nije povezan s poremećajima metabolizma ili promjenama razine lipida u plazmi te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena u bolesnika s bolešću koronarnih arterija: učinkovitost amlodipina u sprječavanju kliničkih događaja u bolesnika s bolešću koronarnih arterija procijenjena je u nezavisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju, uz kontrolu placebom, u 1997 bolesnika: Usporedba amlodipina i enalapрила u ograničavanju pojave tromboze (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT*). Od ukupnog broja bolesnika, 663 je liječeno amlodipinom 5-10 mg, 673 je liječeno enalaprilom 10-20 mg, a 655 je primalo placebo, uz standardnu terapiju statinima, beta-blokatorima, diureticima i aspirinom, a sve u trajanju od 2 godine. Ključni rezultati dobiveni za djelotvornost prikazani su u Tablici 1. Rezultati upućuju na povezanost liječenja amlodipinom s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s bolešću koronarnih arterija.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda (CAMELOT)					
Stope kardiovaskularnih događaja, br. (%)					Amlodipin vs placebo
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P vrijednost
Primarni ishod ispitivanja					
Poremećaji srčano-žilnog sustava	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Individualne komponente					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Nesmrtonosni infarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-	,37

miokarda				1,46)	
Moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Reanimirani bolesnici nakon srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nije primjenjivo	,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24
<i>CI, engl. Confidence Interval</i>					

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i klinička ispitivanja na osnovi tjelesne aktivnosti u bolesnika sa zatajenjem srca klase II-IV prema NYHA pokazala su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja mjenog podnošenjem tjelesne aktivnosti, ejskijskom frakcijom lijevog ventrikula i kliničkim simptomima. Ispitivanje uz kontrolu placebom (PRAISE), čiji je cilj bio analizirati bolesnike sa zatajenjem srca klase III-IV prema NYHA koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombiniranog mortaliteta i morbiditeta sa zatajenjem srca. U dugoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) primjene amlodipina u bolesnika sa zatajenjem srca klase III i IV prema NYHA, bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji bi upućivali na primarnu ishemijsku bolest, a koji su dobivali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije utjecao na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U toj je istoj populaciji amlodipin bio povezan s većim brojem slučajeva edema pluća.

Ispitivanje terapije za sprječavanje srčanog udara (ALLHAT)

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta-mortaliteta pod nazivom „Ispitivanje terapije za snižavanje krvnog tlaka i razine lipida u sprječavanju srčanog udara (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), s ciljem usporedbe novijih lijekova, odnosno amlodipina 2,5-10 mg/d (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopriila 10-40 mg/d (ACE inhibitor), kao terapija prve linije, s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/d, u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

Ukupno je randomizirano 33.357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina i više. Bolesnici su praćeni u srednjem vremenu od 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca, uključujući: anamnezu infarkta miokarda ili moždanog udara (> 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili druge dokumentirane aterosklerotične kardiovaskularne bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili elektrokardiografijom (20,9%), aktivni pušači (21,9%). Primarni ishod ispitivanja činili su smrtni slučajevi uslijed koronarne bolesti srca ili nesmrtonosni slučajevi infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu ispitivanja između terapije zasnovane na amlodipinu i one na klortalidonu: relativni rizik 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su, između ostalog, incidenciju zatajenja srca (element kombiniranog kardiovaskularnog ishoda), koja je bila značajno viša u skupini koja je primala amlodipin nego u onoj koja je primala klortalidon (10,2% vs 7,7%, relativni rizik 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nije, međutim, bilo značajnih razlika u mortalitetu kao posljedici svih uzroka između terapije koja se zasnivala na amlodipinu i one koja se zasnivala na klortalidonu: relativni rizik 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Primjena u djece (u dobi od 6 godina i više)

U ispitivanju u koje je uključeno 268 djece u dobi od 6 do 17 godina, s dominantno sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza amlodipina od 2,5 mg i 5,0 mg s placebom pokazala je da su obje doze

značajno više snizile sistolički krvni tlak nego placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

Dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Nije utvrđena ni dugoročna djelotvornost primjene amlodipina u dječjoj dobi na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema mjerenjima u mokraći, apsorpcija iznosi najmanje 56 % i hrana u gastrointestinalnom sustavu značajno ne utječe na apsorpciju ramiprila. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45 %.

Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, postižu se 2 – 4 sata nakon primjene ramiprila. Stanje stabilne ravnoteže koncentracija ramiprilata u plazmi kod doziranja jedanput na dan uobičajenim dozama ramiprila postižu se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Za proteine u serumu veže se oko 73 % ramiprila i oko 56 % ramiprilata.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazično. Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat ima produljenu terminalnu fazu eliminacije pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon ponovljenih doza ramiprila od 5 do 10 mg jedanput na dan, poluvrijeme koncentracija ramiprilata iznosilo je 13 – 17 sati pri čemu je kod primjene nižih doza (1,25 – 2,5 mg) bilo dulje. Ova je razlika povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata.

Laktacija

Nakon primjene jednokratne oralne doze ramiprila, izlučivanje ramiprila i njegovih metabolita u majčino mlijeko je neznatno. Ipak, učinak kod višekratnog doziranja nije poznat.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje ramiprilata je smanjeno, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi, koje se sporije smanjuju nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je produljen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza pri čemu su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika bile povećane. Ipak, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika, nisu se razlikovale od onih s normalnom funkcijom jetre.

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne razine u krvi za 6 – 12 sati nakon primijenjene doze. Hrana ne utječe na bioraspoloživost. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80 %.

Distribucija

Volumen raspodjele je 21 l/kg t.m.. Stanje stabilne ravnoteže koncentracije u plazmi (5 – 15 ng/ml) postiže se nakon 7 do 8 dana kod svakodnevnog doziranja. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se 93 – 98 % cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se ekstenzivno metabolizira (približno 90 %) u jetri u neaktivne derivate piridina. 10 % nepromijenjenog amlodipina i 60 % inaktivnih metabolita izlučuje se mokraćom, a 20 – 25% izlučuje se fecesom.

Smanjenje koncentracije u plazmi pokazuje bifazične značajke. Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 35 – 50 sati i konzistentno je pri doziranju jedanput na dan. Ukupni klirens je 7 ml/min/kg t.m. (u slučaju bolesnika od 60 kg: 25 l/sat). U starijih bolesnika iznosi 19 l/sat.

Primjena u starijih osoba

Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi u starijih i mlađih osoba je slično. Klirens amlodipina u starijih bolesnika pokazuje trend smanjenja što rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) i produljenjem poluvremena eliminacije. Povećanje AUC i produljenje poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je očekivano u za tu ispitivanu dobnu skupinu bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u neaktivne metabolite. 10 % amlodipina se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem poremećaja funkcije bubrega. Ovi se bolesnici mogu liječiti uobičajenom dozom amlodipina. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

Vrlo je ograničen broj kliničkih podataka o primjeni amlodipina u bolesnika s poremećajem jetre. Bolesnici s jetrenom insuficijencijom imaju snižen klirens amlodipina što rezultira duljim poluvijekom eliminacije i povećanjem AUC za otprilike 40-60%.

Primjena u djece

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je u 74 hipertenzivne djece u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 i 28 bolesnika u dobi od 13 do 17 godina) koja su primala amlodipin u dozi između 1,25 i 20 mg, jedanput ili dvaput na dan. U djece u dobi od 6 do 12 godina i u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina, tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5, odnosno 27,4 l/hr u muških bolesnika te 16,4, odnosno 21,3 l/hr u ženskih bolesnika. Zabilježena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinačnih bolesnika. Za djecu u dobi ispod 6 godina dostupni su tek ograničeni podaci.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vežano uz ramipril

Akutna toksičnost nije utvrđena kod oralne primjene ramiprila u glodavaca i pasa.

Ispitivanja kronične oralne primjene provedena su u štakora, pasa i majmuna. Znaci promjena elektrolita u plazmi i promjene krvne slike nađeni su u 3 vrste. Kao ekspresija farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, izrazito povećanje jukstaglomerularnog aparata primijećeno je u pasa i majmuna u dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg t.m./dan štakori, psi i majmuni podnosili su bez štetnih učinaka. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, zečeva i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva. Fertilitnost nije bila poremećena u mužjaka i ženki štakora. Primjena ramiprila u ženki štakora u fetalnom periodu i laktaciji uzrokovala je ireverzibilna oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) u mladunčadi pri dnevnoj dozi od 50 mg/kg. ili više. Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nije dalo nikakve znake mutagenih ili genotoksičnih svojstava ramiprila.

Vežano uz amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su kašnjenja termina poroda, dulje trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi na temelju mg/kg.

Poremećaj fertilitnosti

Nije bilo učinka na fertilitnost štakora koji su tretirani amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene humane doze od 10 mg na osnovi mg/m²). U drugom ispitivanju gdje su mužjaci štakora tretirani amlodipinbesilatom 30 dana u dozi usporedivoj s humanom dozom na osnovi mg/kg, nađeno je smanjenje folikul stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi kao i smanjenje gustoće sperme broja zrelih spermataida i Sertolijevih stanica.

* Na osnovi težine bolesnika od 50 kg.

Kancerogenost, mutagenost

U štakora i miševa tretiranih 2 godine amlodipinom u hrani u izračunatim koncentracijama koje su osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nije evidentirana kancerogenost. Najveća doza (za miševe, slično i za štakore dva puta* veće od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovi mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševe ali ne i za štakore. U ispitivanjima mutagenog učinka amlodipina nije utvrđen utjecaj na razine gena ili kromosoma.

* Na temelju težine bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

krospovidon
hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
gliceroldibehenat

Kapsula (5 mg/5 mg)

Tijelo i kapica:

brilliant blue FCF-FD&C blue 1 (E133)
allura red AC-FD&C red 40 (E129)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Kapsula (5 mg/10 mg)

Tijelo:

željezov oksid, crveni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

Kapica:

azorubine, carmoisine (E122)

indigotine-FD&C Blue2 (E132)

titanijev dioksid (E171)

želatina

Kapsula (10 mg/5 mg)

Tijelo:

željezov oksid, crveni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

Kapica:

brilliant blue FCF-FD&C blue 1 (E133)

allura red AC-FD&C red 40 (E129)

titanijev dioksid (E171)

želatina

Kapsula (10 mg/10 mg)

Tijelo i kapica:

azorubine, carmoisine (E122)

indigotine-FD&C Blue2 (E132)

titanijev dioksid (E171)

želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prilen-Am 5 mg/5 mg tvrde kapsule,

Prilen-Am 5 mg/10 mg tvrde kapsule:

30 (3x10) tvrdih kapsula u blisteru (OPA/Al/PVC//Al) i

60 (6x10) tvrdih kapsula u blisteru (OPA/Al/PVC//Al)

Prilen-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule,

Prilen-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule:

30 (3x10) tvrdih kapsula u blisteru (OPA/Al/PVC//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb,

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

Prilen-Am 5 mg/5 mg tvrde_kapsule: HR-H-752376513
Prilen-Am 5 mg/10 mg tvrde_kapsule: HR-H-944914470
Prilen-Am 10 mg/5 mg tvrde_kapsule: HR-H-018378775
Prilen-Am 10 mg/10 mg tvrde_kapsule: HR-H-486167375

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.05.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

5. srpnja 2022.