

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prylar H 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule
Prylar H 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule
Prylar H 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule
Prylar H 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule:

Svaka kapsula sadrži 5 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 12,5 mg hidroklorotiazida.

5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:

Svaka kapsula sadrži 5 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:

Svaka kapsula sadrži 10 mg ramiprila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule:

Svaka kapsula sadrži 10 mg ramiprila, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule:

Kapsula s neprozirnom ružičastom kapicom i neprozirnim tijelom svijetlosive boje.

5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:

Kapsula s neprozirnom ružičastom kapicom i neprozirnim tijelom bež boje.

10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule:

Kapsula s neprozirnom tamnoružičastom kapicom i neprozirnim tijelom žute boje.

10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule

Kapsula s neprozirnom smeđom kapicom i neprozirnim tijelom smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prylar H je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom pojedinih komponenata, u istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama (vidjeti dijelove 4.3, 4.4., 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine.

Prylar H se može uzeti prije, za vrijeme te nakon obroka, budući da hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija fiksnih doza nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Kod bolesnika kod kojih se liječenje započinje s istodobnim uzimanjem ramiprila, amlodipina i diuretika može doći do pojave simptomatske hipotenzije.

Ako je potrebno prilagođavanje doze to se treba učiniti s pojedinačnim komponentama, a tek kada se odrede odgovarajuće doze moguć je prijelaz na novu fiksnu kombinaciju.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni 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 oštećenom funkcijom jetre

Prylar H ne bi smjeli uzimati bolesnici sa oštećenom jetrom jer količina ramiprila prelazi maksimalnu dozvoljenu dozu kod ovog stanja (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kako bi se ustanovile optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, doze treba podešavati individualno pojedinačnom titracijom doza pojedinih komponenata, ramiprila, amlodipina i hidroklorotiazida (za detalje vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka zasebnih pripravaka).

Dnevna doza lijeka Prylar H u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega treba se temeljiti na vrijednostima klirensa kreatinina:

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, maksimalna dnevna doza lijeka Prylar H je 10 mg/10 mg/25 mg
- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, maksimalna dnevna doza doza lijeka Prylar H je 5 mg/10 mg/25 mg
- Prylar H je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2)
- bolesnici koji su na dijalizi: maksimalna dnevna doza je 5 mg/10 mg/25 mg; lijek se treba primijeniti par sati nakon završetka hemodijalize.

Tijekom liječenja lijekom Prylar H potrebno je pratiti funkciju bubrega i razinu kalija u serumu. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega primjenu lijeka Prylar H treba prekinuti, a pojedinačne komponente treba dati u odgovarajuće prilagođenim dozama.

Starije osobe

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, osobito pri najvišoj dozi lijeka Prylar H, 10 mg/10 mg/25 mg. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika (vidjeti dio 4.1), treba se koristiti najniža dostupna doza ramiprila i amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Prylar H ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Kapsulu treba uzeti kroz usta svaki dan, jedanput na dan u isto vrijeme sa ili bez hrane. Kapsula se ne smije žvakati ili lomiti. Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na amlodipin ili druge dihidropiridinske BKK (blokatori kalcijevih kanala), ramipril ili druge ACE inhibitore (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima), hidroklorotiazid ili druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili tijekom prijašnjeg liječenja ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora)
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- dojenje (vidjeti dio 4.6)
- 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
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- u hipertenzivnih ili hemodinamski nestabilnih bolesnika
- refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperuricemija
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- kombinacija s blokatorima angiotenzin II receptora u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).
- istodobna primjena lijeka Prylar H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započinjati liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili blokatorima angiotenzin II receptora. Ukoliko se nastavak liječenja ACE inhibitorom/blokatorom angiotenzin II receptora ne smatra nužnim, 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/blokatorima angiotenzin II receptora mora se odmah prekinuti i, ako je potrebno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom izloženi su riziku izrazitog akutnog pada krvnog tlaka i pogoršanja funkcije bubrega zbog djelovanja ACE inhibicije, posebice prilikom prve primjene ACE inhibitora ili istodobne primjene diuretika odnosno kod prvog povećanja doze.

Znatno 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 izlaznoga dijela lijeve klijetke (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska)
- bolesnika s 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 potiču 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 rizikom pojave ishemijske bolesti srca ili mozga u slučaju akutne hipotenzije. Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

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 (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnost.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je primjenu amlodipina potrebno započeti u nižim vrijednostima iz raspona doziranja te je potreban oprez i kod početka liječenja i kod povećanja doze.

Tiazide se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu.

U bolesnika s oštećenom jetrom maksimalna dnevna doza ramiprila ne smije prelaziti 2,5 mg.

Međutim, Prylar H ne bi smjeli uzimati bolesnici s oštećenom jetrom jer količina ramiprila prelazi maksimalnu dozvoljenu dozu (2,5 mg) kod ovog stanja.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Bubrežnu funkciju mora se procijeniti prije i tijekom liječenja s lijekom Prylar H, a doziranje prilagoditi, osobito u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo praćenje potrebno je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Tiazidski diuretici mogu potaknuti azotemiju u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Kada se Prylar H primjenjuje u bolesnika s oštećenjem bubrega preporučuje se periodičko praćenje serumskih elektrolita (uključujući kalij), razinu kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Prylar H je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je u funkciji samo jedan bubreg. Ovaj lijek

se također ne preporučuje u slučaju kada je u funkciji samo jedan bubreg ili u slučaju hipokalemije. Rizik od poremećaja funkcije bubrega prisutan je naročito u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Stariji

Vidjeti dio 4.2.

Kirurški zahvat

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

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 provoditi samo 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.

Preosjetljivost/angioedem

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 ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, primjena ramiprila mora se prekinuti. Treba 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).

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.

Poremećaj elektrolita u serumu

Kalij u serumu

Hiperkalemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. 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, starijih od 70 godina, bolesnika s nekontroliranom šećernom bolesti ili stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompezacija, metabolička acidoza i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij i ostale djelatne tvari koje

povećavaju razinu kalija u serumu (trimetoprim ili kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora), može doći do hiperkalijemije. Ako se istodobna primjena navedenih lijekova smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje razine kalija u serumu. 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).

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

Liječenje lijekom Prylar H smije se započeti tek nakon što se korigira hipokalemija i svaka prateća hipomagnezija. Tiazidski i tijazidima slični diuretici mogu izazvati novi nastup hipokalemije ili pogoršati već postojeću hipokalemiju. Tiazide se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja mogu uzrokovati pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubljenjem soli i prerenalno (kardiogeno) oštećenje funkcije bubrega.

Rizik od pojave hipokalemije (niže od 3,5 mmol/l) mora se prevenirati kod pojedinih visokorizičnih populacija kao što su stariji i/ili pothranjeni bolesnici, bolesnici koji uzimaju veći broj lijekova, bolesnici s cirozom praćenom edemima i ascitesom, bolesnici s koronarnom bolešću ili zatajenjem srca. Kod takvih bolesnika, hipokalemija povećava kardiotoksičnost srčanih glikozida i rizik od aritmija.

Bolesnici s produljenim QT intervalom u EKG-u su također izloženi riziku, bilo da je bolest kongenitalna ili jatrogena. Hipokalemija (kao i bradikardija) su predisponirajući čimbenici za nastanak teških aritmija, osobito torsades de pointes, potencijalno fatalnih, pogotovo u prisustvu bradikardije.

Prije početka liječenja tiazidskim diureticima treba korigirati hipokalemiju i hipomagneziju u serumu. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Nakon toga se preporučuje redovito praćenje kalija u serumu. Elektrolitsku ravnotežu, osobito kalija, treba pratiti kod svih bolesnika koji primaju tiazidske diuretike. Kod kroničnog liječenja, razine kalija treba izmjeriti na početku liječenja. Ovisno o faktorima rizika, može se razmotriti kontrola kroz 3 do 4 tjedna. Nakon toga treba nastaviti praćenje rizičnih bolesnika u redovitim intervalima.

Razine natrija se moraju odrediti prije početka liječenja, a zatim u redovitim intervalima.

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati hiponatremiju ili pogoršati postojeću hiponatremiju. 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 može se pojaviti u rijetkim slučajevima nakon započinjanja liječenja hidroklorotiazidom.

Sniženje razine natrija u plazmi početku može biti asimptomatsko, stoga ga je iznimno važno redovito provjeravati, a provjeru treba češće provoditi u starijih i/ili pothranjenih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Opazeni su izolirani slučajevi hiponatremije, praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija). Liječenje tijazidskim diureticima smije se započeti tek nakon normaliziranja volumena tekućine i/ili postojećeg volumena krvi. U suprotnom liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom. Sve bolesnike koji primaju tijazidske diuretike potrebno je periodički pratiti zbog moguće neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

Hiperkalcijemija

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

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama 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 ograničavanje izloženosti sunčevoj svjetlosti i UV zrakama, a 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 ponovno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Neutropenija/agranulocitoza

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

Fotoosjetljivost

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tijazidske diuretike (vidjeti dio 4.8).

Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova tijela izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida 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. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Rizični čimbenici za razvoj glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Glikemija i lipidemija

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju glukoze i povisiti razinu kolesterola i triglicerida u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

Mokraćna kiselina

Hidroklorotiazid kao i drugi diuretici može povisiti razinu mokraćne kiseline u plazmi zbog smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline urinom i posljedičnog razvoja hiperuricemije ili hiperuricemija može pogoršati od ranije postojeće napadaje gihta u podložnih bolesnika.

Dozu treba prilagoditi u odnosu na razinu mokraćne kiseline u plazmi.

Kombinacije antihipertenziva

Preporučuje se smanjiti dozu, barem na početku terapije, kada se kombinirani lijekovi primjenjuju s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili inhibitora renina pojačava se pri primjeni s lijekovima koji povisuju aktivnost renina u plazmi (diuretici).

Savjetuje se oprez kada se ACE inhibitor, blokator angiotenzin II receptora ili direktni inhibitor renina primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom, osobito kod bolesnika koji imaju manjak natrij klorida i/ili kod bolesnika s hipovolemijom.

Sportaši

Sportaši trebaju obratiti pažnju na to da ovaj proizvod sadrži aktivnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

Ostalo

Lupus: u primjeni tiazidskih diuretika, uključujući i hidroklorotiazid zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid češće su u bolesnika koji imaju alergiju ili bronhalnu astmu.

Prylar H sadrži natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja o interakcijama lijeka Prylar H s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu navedene samo one informacije o interakcijama koje su poznate za pojedinačne djelatne tvari.

Međutim, važno je uzeti u obzir da Prylar H može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. diuretici).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Prylar H Pojedine komponente	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
Ramipril i hidroklorotiazid	<i>Litijeve soli</i>	ACE inhibitori i tiazidi mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja toksičnosti litija. Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem se stoga ne preporučuje. Razinu litija u serumu treba pažljivo pratiti tijekom

		istodobne primjene.
Ramipril	“high-flux” membrane u dijalizi ili hemofiltraciji	Ekstrakorporalno liječenje pri kojem je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim “high-flux” membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteinom male gustoće s dekstran sulfatom, kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, nužno je razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili primjenu druge vrste antihipertenzivnog lijeka.
	Sakubitril/valsartan	Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.). Liječenje s ramiprilom se ne smije započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze sakubitrila/valsartana. Liječenje sakubitrilom/valsartanom se ne smije započinjati do 36 sati nakon zadnje doze lijeka Prylar H.
Amlodipin	Grejp ili sok od grejpa	Primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer se može povećati bioraspodivnost u pojedinih bolesnika što može dovesti do jačeg snižavanja povišenog krvnog tlaka.

Oprez kod primjene

Prylar H Pojedine komponente	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
Ramipril i hidroklorotiazid	<i>Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina</i>	Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka ramiprila i hidroklorotiazida. Nadalje, istodobno liječenje s ACE inhibitorom Prylar H i NSAIL može dovesti do povećanog rizika narušavanja funkcije bubrega i do porasta kalemije. Stoga se preporučuje primjerena hidracija i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.
Ramipril	<i>Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij i ostale djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući trimetoprim, takrolimus)</i>	Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.
	<i>Ciklosporin</i>	Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina

		može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.
	<i>Heparin</i>	Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.
	<i>Nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzozin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin</i>	Može se očekivati povećani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2 za diuretike).
	<i>Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila</i>	Preporučuje se praćenje krvnog tlaka. Učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidroklorotiazidom.
	<i>Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku</i>	Povećana je vjerojatnost pojave hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).
	<i>Antidijabetici uključujući inzulin</i>	ACE inhibitori mogu smanjiti rezistenciju na inzulin. U nekim izoliranim slučajevima, takvo smanjenje može uzrokovati hipoglikemijske reakcije u bolesnika koji se istodobno liječe antidijabeticima. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.
	<i>Inhibitori neprilizina (NEP inhibitori) (kao što je racekadotril), mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin</i>	Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima kao što je racekadotril, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema. Potreban je oprez na početku terapije (vidjeti dio 4.4).
Amlodipin	<i>CYP3A4 inhibitori (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina, verapamil ili diltiazem)</i>	Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički odraz tih PK varijacija može biti izraženiji kod starijih bolesnika. Kliničko praćenje i prilagodba doze mogu se pokazati potrebnima.
	<i>CYP3A4 induktori</i>	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4,

	<i>(npr. rifampicin, gospina trava (Hypericum perforatum))</i>	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, <i>Hypericum perforatum</i>).
	<i>Dantrolen (infuzija)</i>	U životinja su nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom, te kardiovaskularni kolaps, oboje povezani s hiperkalemijom. Zbog rizika od hiperkalemije preporuča se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala, kao što je amlodipin, u bolesnika sklonih malignoj hipertermiji kao i u liječenju maligne hipertermije.
	<i>Simvastatin</i>	Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina rezultirala je povišenjem bioraspodjelivosti simvastatina za 77% u odnosu na monoterapiju simvastatinom. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.
	<i>Ciklosporin</i>	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 ciklosporina (prosječno 0%-40%). Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.
	<i>Takrolimus</i>	Postoji rizik od povišenja razina 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.
Hidroklorotiazid	<i>Lijekovi koji mogu uzrokovati hipokalemiju</i>	Hipokalemija je predisponirajući faktor za poremećaje srčanog ritma (posebice „torsades de pointes“) te za povećanje toksičnosti određenih lijekova kao što je digoksin. Stoga su lijekovi koji mogu uzrokovati hipokalemiju uključeni u velik broj interakcija. To su kaliuretički diuretici kao monokomponenta ili u kombinaciji, stimulirajući laksativi, glukokortikoidi, tetrakosaktid i ampfericin B (intravenska primjena).
	<i>Lijekovi koji mogu uzrokovati hiponatremiju</i>	Neki lijekovi češće uzrokuju pojavu hiponatremije. To su diuretici, dezmodipresin, antidepresivi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, karbamazepin i okskarbazepin. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiponatremije.
	<i>Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes</i>	Zbog rizika od hipokalemije hidroklorotiazid se mora oprezno primjenjivati kada se bolesnik istodobno liječi lijekovima koji mogu izazvati <i>torsades de pointes</i> , osobito antiaritmikima klase Ia i

		klase III i nekim antipsihoticima. Potrebno je korigirati hipokalemiju prije primjene lijeka i bolesnike klinički pratiti, pratiti razinu elektrolita i elektrokardiogram.
	<i>Antidijabetički lijekovi uključujući inzulin</i>	Moguća je pojava hipoglikemijskih reakcija. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.
	<i>Oralni antikoagulansi</i>	Istodobna primjena hidroklorotiazida može dovesti do smanjenja antikoagulacijskog učinka.
	<i>Srčani glikozidi, tvari koje produžuju QT interval i antiaritmici</i>	Njihova proaritmička toksičnost se može pojačati ili antiaritmički učinak smanjiti u prisustvu poremećaja elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija). Potrebno je pratiti razinu kalija u serumu, a bolesnike treba klinički pratiti, pratiti razinu elektrolita i elektrokardiogram.
	<i>Diuretici koji štede kalij (sami ili u kombinaciji)</i>	Racionalna kombinacija, koja je korisna za neke bolesnike, ne isključuje pojavu hipokalemije, ili posebice kod bubrežne insuficijencije i dijabetesa, te hiperkalemije. Potrebno je pratiti razinu kalija u serumu, raditi elektrokardiogram te, ako je potrebno, ponovo razmotriti liječenje.
	<i>Kalcijeve soli, i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalcija u plazmi</i>	Kod istodobne primjene s hidroklorotiazidom može se očekivati povišenje razine kalcija, stoga je potrebno pratiti razinu kalcija u serumu.
	<i>Lijekovi koji uzrokuju ortostatsku hipotenziju</i>	Antihipertenzivni lijekovi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju. To je slučaj kod nitrata, inhibitora fosfodiesteraze tipa 5, alfa blokatora koji se primjenjuju i u urologiji (alfuzosin, doksazosin, prazosin, silodozin, tamsulozin i terazosin), tricikličkih antidepresiva, neuroleptičkih fenotiazina, agonista dopamina, metildope, baklofena, amifostina.
	<i>Karbamazepin</i>	Postoji rizik od hiponatremije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom. Potrebno je klinički pratiti bolesnika.
	<i>Sekvestranti žučne kiseline (npr. kolestiramin)</i>	Sekvestranti žučnih kiselina vežu tijazidske diuretike u crijevima i smanjuju apsorpciju u probavnom traktu za 43-85%. Primjena tijazida 4 sata nakon sekvestranata žučne kiseline smanjila je apsorpciju hidroklorotiazida za 30-35%. Tijazidske diuretike treba primjeniti 2-4 sata prije ili 6 sati nakon primjene sekvestranata žuči. Treba konstantno održavati slijed primjene. Treba pratiti krvni tlak i po potrebi povećati dozu tijazidskih lijekova.
	<i>Kontrastna sredstva koja sadrže jod</i>	U slučaju dehidracije izazvane diuretikom, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza kontrastnih sredstava s jodom. Bolesnike je prije primjene jodiranih pripravaka potrebno rehidrirati.
	<i>Ciklosporin</i>	Postoji rizik od povećanja kreatininemije bez promjene razina ciklosporina u krvi, čak i ako ne postoji deplecija natrija. Istodobna primjena s ciklosporinom može povećati

		i rizik od hiperuricemije i gihta kao komplikacija.
--	--	---

Dvostruka blokada RAAS-a s ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzin II receptora ili aliskirenom
Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI), blokatora angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (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

Prylar H se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Uzimanje lijeka Prylar H je kontraindicirano tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Vežano za ramipril

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 trebaju 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/ blokatoru angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti također dio 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru od 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 hiperkalemije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Vežano uz amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama zabilježena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (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.

Vežano uz hidroklorotiazid

Dugotrajna primjena hidroklorotiazida tijekom trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju te rizik od zaostatka u rastu. Rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije zabilježeni su u novorođenčadi kada su bila izložena lijeku blizu termina poroda.

Hidroklorotiazid može uzrokovati smanjenje volumena plazme kao i uteroplacentarnog protoka krvi.

Ramipril/amlodipin/hidroklorotiazid

Nema iskustva s primjenom lijeka Prylar H u trudnica. Na temelju postojećih podataka o pojedinim komponentama, primjena lijeka Prylar H ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja, dok je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Primjena lijeka Prylar H je kontraindicirana tijekom dojenja. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja treba donijeti uzimajući u obzir korisnost dojenja za dijete i korisnost liječenja za majku.

Primjena ramiprila i hidroklorotiazida je kontraindicirana tijekom dojenja.

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tijekom dojenja su nedostadni te se preporučuje koristiti zamjensko liječenje s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tijazida tijekom dojenja može dovesti do smanjenja ili čak prekida izlučivanja mlijeka. Mogu se javiti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalemija i kernikerus. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja, uzimajući u obzir važnost liječenja za majku.

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.

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 djelovanja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

Vežano uz hidroklorotiazid

Nema podataka o učincima hidroklorotiazida na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak na plodnost i reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi sniženja krvnog tlaka poput omaglice) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, što predstavlja rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i strojevima).

To se pogotovo može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska sa drugih lijekova. Nekoliko sati nakon uzimanja prve doze, ili kasnije nakon povećavanja doze, ne preporučuje se upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ramipril

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom primjene **ramiprila** su povišena razina kalija u krvi, glavobolja, omaglica, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, suhi nadražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja, gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, osip, posebice makulopapularni, mišićni spazmi, mijalgija, bol u prsima, umor. Ozbiljne nuspojave uključuju agranulocitozu, pancitopeniju, hemolitičku anemiju, infarkt miokarda, angioedem, vaskulitis, bronhospazam, akutni pankreatitis, poremećaj funkcije jetre, akutno zatajenje bubrega, hepatitis, ekfolijativni dermatitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i eritema multiforme.

Amlodipin

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom primjene **amlodipina** su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, napadaji crvenila i vrućine, 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 Stevens-Johnsonov sindrom.

Hidroklorotiazid

Djelatna tvar hidroklorotiazid može pogoršati metabolizam glukoze, lipida i mokraćne kiseline te imati suprotan učinak na razine kalija u plazmi.

Nuspojave opažene u monoterapiji s jednom komponentom navedene su u tablici u nastavku.

Učestalost nuspojava definirana je kao: 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 ($< 1/10\ 000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Učestalost	Ramipril	Amlodipin	Hidroklorotiazid
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
Manje često	Eozinofilija		
Rijetko	Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja 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
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
Rijetko			Reakcije preosjetljivosti
Vrlo rijetko		Alergijske reakcije	
Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela		
<i>Poremećaji endokrinog sustava</i>			
Nepoznato	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona		

	(SIADH)		
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često			Hipokalemija, hiperlipidemija
Često	Povećanje kalija u krvi		Hiperuricemija, hipomagnezija, Hiponatremija
Manje često	Anoreksija, smanjenje apetita		
Rijetko			Hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija, pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
Vrlo rijetko		Hiperglikemija	Hipokloremska alkalozija
Nepoznato	Smanjenje natrija u krvi		
Psihijatrijski poremećaji			
Manje često	Depresivno raspoloženje, anksioznost, živčanost, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanicu, depresija	
Rijetko	Osjećaj zbunjenosti	Zbunjenost	Poremećaji spavanja, depresija
Nepoznato	Poremećaj pažnje		
Poremećaj živčanog sustava			
Često	Glavobolja, omaglica	Glavobolja, omaglica, somnolencija (naročito na početku liječenja)	
Manje često	Vrtoglavica, parestezije, ageuzija, dizgeuzija	Tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezijska parestezija	
Rijetko	Tremor, poremećaj ravnoteže		Glavobolja, omaglica, parestezije
Vrlo rijetko		Hipertonija, periferna neuropatija	
Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski infarkt i tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parozmija	Ekstrapiramidalni poremećaj	
Poremećaji oka			

Često		Smetnje vida (uključujući diplopiju)	
Manje često	Smetnje vida uključujući zamagljen vid		Smetnje vida
Rijetko	Konjunktivitis		
Nepoznato			Efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Manje često		Tinitus	
Rijetko	Poremećaj sluha, tinitus		
<i>Srčani poremećaji</i>			
Često		Palpitacije	
Manje često	Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju)	
Rijetko			Aritmije
Vrlo rijetko		Infarkt miokarda	
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo uz navalu vrućine	Ortostatska hipotenzija
Manje često	Crvenilo uz navalu vrućine	Hipotenzija	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
Rijetko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		
Vrlo rijetko		Vaskulitis	
Nepoznato	Raynaudov fenomen		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>			
Često	Neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	Dispneja	
Manje često	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis	
Vrlo rijetko			Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Često	Gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	Mučnina, abdominalna bol, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i opstipaciju)	Mučnina, povraćanje, proljev, spazam, gubitak apetita
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, opstipacija, suha usta	Povraćanje, suha usta	
Rijetko	Glositis		Nelagoda u abdomenu, konstipacija
Vrlo rijetko		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive	Pankreatitis
Nepoznato	Aftozni stomatitis		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Manje često	Porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina		
Rijetko	Kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		Intrahepatična kolestaza, žutica
Vrlo rijetko		Hepatitis, žutica, povišenje vrijednosti jetrenih enzima*	
Nepoznato	Akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je iznimno rijedak)		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Često	Osip, posebice makulopapularni		Urtikarija i druge vrste osipa
Manje često	Angioedem; iznimno rijetko opstrukcija dišnih putova zbog angioedema može imati smrtni ishod; svrbež, hiperhidroza	Alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem, urtikarija	
Rijetko	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza		Fotosenzitivne reakcije

Vrlo rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti	Angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotoosjetljivost	Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa, nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza
Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Toksična epidermalna nekroliza	Multiformni eritem
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Nepoznato			Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Često	Mišićni spazam, mijalgija	Otok gležnja, grčevi mišića	
Manje često	Artralgija	Artralgija, mijalgija, bol u leđima	Grčevi u želucu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Manje često	Poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećanje ureje u krvi, povećanje kreatinina u krvi	Poremećaji mokrenja, nokturija, često mokrenje	Glikozurija, intersticijalni nefritis, poremećaj funkcije bubrega, zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Često			Impotencija
Manje često	Prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	Impotencija, ginekomastija	
Nepoznato	Ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često		Edem	
Često	Bol u prsima, umor	Umor, astenija	
Manje često	Pireksija	Bol u prsima, bol, opća slabost	Vrućica

Rijetko	Astenija		
Nepoznato			Slabost
Pretrage			
Manje često		Porast tjelesne težine, sniženje tjelesne težine	

*Uglavnom uz kolestazu

**Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, primijećena je povezanost između NMSC-a i hidroklorotiazida, 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

Vezano 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 alfa1-adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila slabo se odstranjuje hemodijalizom iz sistemske cirkulacije.

Vezano uz amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Dostupni podaci pokazuju da predoziranje velikom količinom amlodipina može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sustavna hipotenzija, 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.

Vezano uz hidroklorotiazid

U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može uzrokovati akutnu urinarnu retenciju.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Liječenje

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksikaciju kao na primjer primjenu adsorbensa. U slučaju hipotenzije treba razmotriti primjenu α_1 -

adrenergičkih agonista (npr. norepinefrin, dopamin) ili angiotenzin II (angiotenzinamid) uz nadomjestke volumena i soli.

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 pokušaju eliminacije ramiprila ili ramiprilata, iskustvo je ograničeno i/ili nema iskustva o učinkovitosti potaknute diureze, promjene pH urina, hemofiltracije ili dijalize.

Ako se razmišlja o dijalizi ili hemofiltraciji, treba uzeti u obzir povećani rizik od anafilaktoidnih reakcija kod primjene visokoprotčnih (high-flux) membrana.

Ispiranje želuca može biti korisno u nekim slučajevima. Pokazalo se da primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca odmah ili do 2 sata nakon ingestije 10 mg amlodipina smanjuje njegovu apsorpciju. Budući da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza biti od koristi. klanja hemodijalizom. Uklanjanje hidroklorotiazida hemodijalizom također je zanemarivo. Općenito se preporučuje nadomjestiti volumen tekućine, vratiti ravnotežu elektrolita, a hiponatremiju korigirati postepeno.

Potrebno je pristupiti aktivnoj kardiovaskularnoj potpori, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje udova i praćenje cirkulirajućeg volumena i diureze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: AC inhibitori; ATK oznaka: C09BX03

Ramipril

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramipril, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim; kininaza II). Ovaj enzim u plazmi i tkivima katalizira konverziju angiotenzina I u aktivni vazokonstriktivni angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovode do vazodilatacije.

Budući da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjeno izlučivanje aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom bio je slabiji u osoba crne rase (Afričko-Karipskog porijekla) s hipertenzijom (uobičajeno hipertenzivna populacija s niskom razinom renina) nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamički učinci

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo sniženje perifernog arterijskog otpora.

U pravilu, nema većih promjena protoka krvi kroz bubrege i razine glomerularne filtracije.

Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do sniženja krvnog tlaka u ležećem i u stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvencije.

U većine je bolesnika početak antihipertenzivnog učinka nakon primjene pojedinačne oralne doze vidljiv već unutar 1 – 2 sata. Najveći učinak pojedinačne doze obično se postiže 3 – 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak nakon primjene jedne oralne doze uobičajeno traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kod kontinuiranog liječenja ramiprilom u pravilu je vidljiv nakon 3 – 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan kod dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine.

Nagli prekid primjene ramiprila ne dovodi do brzog i izrazitog povratnog („rebound“) povećanja krvnog tlaka.

Klinička učinkovitost i sigurnost

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 pridružene 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.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska kalcijevih iona, iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), a inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišićne krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišićne krvnih žila. Nije 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 (*afterload*) kojeg srce treba savladati. Budući da frekvencija srca ostaje stabilna, smanjenje tlačnog opterećenja smanjuje potrošnju energije i potrebu miokarda za kisikom.
2. Amlodipin također vjerojatno dovodi do dilatacije glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemijskim područjima. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom kod bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Kod bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog sporog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pektoris, primjena dnevne doze amlodipina poboljšava toleranciju tjelesnog napora i produljuje vrijeme do pojave anginoznih bolova kao i vrijeme do depresije ST spojnice od 1 mm te smanjuje učestalost napadaja angine pektoris, kao i potrebu uzimanja gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim događajima ili promjenama u koncentraciji lipida u plazmi te je pogodan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću i gihtom.

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja

Hidroklorotiazid je tijazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tijazidskih diuretika nije u potpunosti poznat. On inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim dijelovima tubula što uzrokuje izlučivanje oko 15 % glomerularno filtriranog natrija i slično klorida. Povećano izlučivanje ovih iona iz bubrega praćeno je povećanim izlučivanjem urina (zbog osmotskog vezanja vode).

Izlučivanje kalija i magnezija se povećava, izlučivanje mokraćne kiseline se smanjuje. Visoke doze hidroklorotiazida mogu povećati izlučivanje bikarbonata zbog inhibicije karboanhidrataze, što rezultira alkalnim pH urina. Acidoza ili alkalozna nemaju značajnog utjecaja na saluretske i diuretske učinke hidroklorotiazida. Brzina glomerularne filtracije se na početku terapije smanjuje u minimalnoj mjeri. Tijekom dugotrajne terapije hidroklorotiazidom, bubrežno izlučivanje kalcija se smanjuje. Ovaj mehanizam može dovesti do hiperkalcemije.

Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidroklorotiazida mogli bi biti: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjena u bubrežnom vaskularnom otporu te smanjeni odgovor na norepinefrin i angiotenzin II. Isto tako, razmatra se smanjenje otpora u perifernim krvnim žilama, vjerojatno uslijed smanjenja koncentracije natrija u stijenkama krvnih žila što rezultira smanjenom osjetljivošću stijenki krvnih žila na norepinefrin.

Farmakodinamski učinci

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

Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja. Za vrijeme dugotrajnog liječenja, antihipertenzivni učinak hidroklorotiazida ovisi kod većine bolesnika o dozi, pri dozama od 12.5 mg na dan do 50-75 mg na dan. Sniženje krvnog tlaka je praćeno laganim povišenjem filtracijske frakcije, rezistencije bubrežnih krvnih žila i aktivnosti renina u plazmi. Učinak na snižavanje krvnog tlaka povezan je s blagim povećanjem filtracijske frakcije, bubrežnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Prekoračenjem određene doze, učinak liječenja tijazidskim diureticima ostaje nepromijenjen, dok se štetni događaji pojačavaju: u slučaju neučinkovitosti nije od koristi i često se teško podnosi ako se doza povisi iznad preporučene doze. (vidjeti dio 4.2.)

Kod bolesnika s nefrogenim dijabetes inspidusom hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje urina i povećava osmolarnost urina.

Hidroklorotiazid nije učinkovit kod bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min i /ili serum kreatinina 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. Veća upotreba hidroklorotiazida ($\geq 50 000$ 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 dokazana je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za visoku upotrebu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 godina i starija)

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja za kombinaciju ramipril/amlodipin/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije, s obrazloženjem da ne predstavljaju 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 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 ne utječe značajno 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 bjelančevine 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.

Pojedinačna oralna doza 10 mg ramiprila daje nemjerljivu razinu u majčinom mlijeku. Doduše, učinak višestrukih doza 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, distribucija, vezanje za proteine

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipina, amlodipin se dobro apsorbira i vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se nakon 6–12 sati. Apsolutna bioraspoloživost procijenjena je na vrijednosti između 64% i 80%. Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja amlodipina pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija, eliminacija

Terminalno poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi otprilike 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

Oštećena funkcija jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim duljim poluvijekom i povećanjem AUC-a za otprilike 40–60%.

U starijih bolesnika

Vrijeme postizanja vršnih koncentracija u plazmi starijih i mladih bolesnika je slično. Klirens amlodipina je smanjen, što rezultira povećanjem vrijednosti AUC i poluvremena eliminacije kod starijih bolesnika. Povećanje vrijednosti AUC i poluvremena eliminacije lijeka kod bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za tu dobnu skupinu ispitanika.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon peroralne doze je brza (t_{max} oko 2h). Povećanje srednje vrijednosti AUC-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako uopće postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida nakon peroralne primjene je 70%.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, apsorpcija hidroklorotiazida je smanjena.

Dugotrajna primjena ne mijenja metabolizam hidroklorotiazida. Nakon 3 mjeseca liječenja, u dnevnoj dozi od 50 mg apsorpcija, eliminacija ili ekskrecija su slične onim tijekom kratkotrajnog liječenja.

Distribucija

Hidroklorotiazid se akumulira u eritrocitima, postižući maksimalnu koncentraciju 4 sata nakon oralne primjene. Nakon 10 sati koncentracija u eritrocitima je otprilike 3 puta veća od razine u plazmi.

Zabilježeno je da se hidroklorotiazid veže na proteine u serumu 40-70%, a prividni volumen distribucije je procijenjen 4-8 l/kg. Poluvijek jako varira od bolesnika do bolesnika i iznosi između 6 i 25 sati.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid je podvrgnut zanemarivom metabolizmu u jetri i nije dokazano da inducira ili inhibira enzim CYP450.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme uglavnom nepromijenjen s poluvijekom eliminacije od 6 do 15 sati u fazi terminalne eliminacije. U 72 sata 60% do 80% pojedinačne oralne doze izlučuje se urinom, 95% nepromijenjen i 4% kao hidrolizat 2-amino-4kloro-m-benedisulfonamid (ABCS).

Do 24% oralne doze se izluči u fecesu, a zanemariva količina se izlučuje putem žuči. Kod zatajenja bubrega i srca smanjuje se bubrežni klirens hidroklorotiazida i povećava se vrijeme poluraspada. Isto je i kod starijih osoba, uz daljnje povećanje maksimalne koncentracije u plazmi.

Srčanovaskularna insuficijencija

Klirens hidroklorotiazida može biti smanjen u bolesnika sa kongestivnim zatajenjem srca.

Jetrena insuficijencija

Nema bitnih promjena farmakokinetike hidroklorotiazida zabilježenih u bolesnika s cirozom jetre. Hidroklorotiazid se ne smije primijeniti kod hepatične kome ili stanju prije kome. U bolesnika s progresivnom bolesti jetre lijek treba koristiti samo uz oprez (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ramipril

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, zečeva i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva.

Utjecaj na plodnost

Fertilnost 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. Ireverzibilno oštećenje bubrega je također zamijećeno u vrlo mladih štakora koji su primili jednu dozu ramiprila.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja kod štakora i miševa pokazala su produljenje termina poroda, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju omjera mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* veća od 10 mg kao najviše preporučene doze za ljude na temelju omjera mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozama usporedivim s onima kod ljudi na temelju omjera mg/kg, pokazali su smanjene razine folikulstimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

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

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

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tvrde kapsule su pakirane u PA/Al/PVC/Al blistere, u kutiji.

Veličine pakiranja:

10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tvrdih kapsula

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

Prylar H 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrde kapsule: HR-H-115715303

Prylar H 5 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-378651202

Prylar H 10 mg/5 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-395953294

Prylar H 10 mg/10 mg/25 mg tvrde kapsule: HR-H-394687607

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. veljače 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. rujna 2022.