

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Prylar 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Prylar 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Prylar 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Prylar 10 mg/10 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### **Prylar 5 mg/5 mg tvrde kapsule**

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 0,048 mg allura red AC (E129).

#### **Prylar 10 mg/5 mg tvrde kapsule**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 0,038 mg allura red AC (E129).

#### **Prylar 5 mg/10 mg tvrde kapsule**

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 0,25 mg azorubine (E122).

#### **Prylar 10 mg/10 mg tvrde kapsule**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 0,64 mg azorubine (E122).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

#### **Prylar 5 mg/5 mg tvrde kapsule**

Tvrde želatinozne kapsule s neprozirnim ljubičastim tijelom i neprozirnom ljubičastom kapicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim, bez mirisa ili gotovo bez mirisa praškom u granulama, bez mehaničkog onečišćenja.

#### **Prylar 10 mg/5 mg tvrde kapsule**

Tvrde želatinozne kapsule s neprozirnim svjetlo ružičastim tijelom i neprozirnom ljubičastom kapicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim, bez mirisa ili gotovo bez mirisa praškom u granulama, bez mehaničkog onečišćenja.

#### **Prylar 5 mg/10 mg tvrde kapsule**

Tvrde želatinozne kapsule s neprozirnim svjetlo ružičastim tijelom i neprozirnom smeđom kapicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim, bez mirisa ili gotovo bez mirisa praškom u granulama, bez mehaničkog onečišćenja.

## **Prylar 10 mg/10 mg tvrde kapsule**

Tvrde želatinozne kapsule s neprozirnim smeđim tijelom i neprozirnom smeđom kapičicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim, bez mirisa ili gotovo bez mirisa praškom u granulama, bez mehaničkog onečišćenja.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1. Terapijske indikacije**

Prylar je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinih pripravaka, sa istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

### **4.2. Doziranje i način primjene**

Za primjenu kroz usta.

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine. Prylar treba uzeti svaki dan jedanput na dan u isto vrijeme sa ili bez hrane. Kapsula se ne smije žvakati ili lomiti.

Kombinacija u fiksnoj dozi nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebno prilagoditi doziranje, doza Prylar se može promijeniti ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih lijekova iz kombinacije.

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

#### *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.

#### Posebne populacije

#### *Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre*

Primjena lijeka Prylar se ne preporuča.

#### *Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega*

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

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

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

-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 treba primjeniti i par sati nakon završetka hemodijalize.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje *amlodipina*.

Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom. Amlodipin treba posebno pažljivo primjenjivati u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4.).

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

#### *Starije osobe*

Početne doze ramiprila trebaju biti niže, a titracija doze nakon toga treba biti sporija zbog veće mogućnosti pojave neželjenih učinaka. Primjena lijeka Prylar 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 lijeka Prylar ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

### **4.3. Kontraindikacije**

#### *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 sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije 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 s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

#### *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.

#### *Vežano uz Prylar*

- preosjetljivost na amlodipin, derivate dihidropiridina, ramipril ili na bilo koje druge ACE inhibitore ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka (vidjeti dio 6.1.).

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

#### *Vežano uz ramipril*

#### *Posebne populacije*

##### *Trudnoća*

Tijekom trudnoće ne treba 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 treba uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena

trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II treba 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 izlaznoga 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 treba pažljivo procijeniti vezano za mogući rizik 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.

#### *Stariji bolesnici*

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*

Bubrežnu funkciju treba 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.).

U slučaju pojave angioedema, primjenu ramiprila treba prekinuti i smjesta primijeniti hitno liječenje. Bolesnik treba 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 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.

#### *Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije*

Vjerojatnost i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena povećana je zbog ACE inhibicije. Prije desenzibilizacije treba 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, bolesnika starije životne dobi (> 70 godina), bolesnika s neliječenim dijabetesom, bolesnika u stanjima kao što su dehidracija, akutno zatajivanje srca, metabolička acidoza i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist 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.).

#### *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.

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

### 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, ali to nije bilo povezano s pogoršanjem zatajenja srca.

#### *Primjena u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, poluživot amlodipina je produljen; preporuke doziranja nisu utvrđene. Stoga, u ovih bolesnika amlodipin treba primjenjivati s oprezom.

#### *Primjena u starijih bolesnika*

U starijih osoba treba pažljivo povećavati dozu (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 odstranjuje dijalizom.

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

#### Posebna upozorenja u vezi pomoćnih tvari lijeka

Prylar 5 mg/5 mg i 10 mg/5 mg kapsule, tvrde, sadrže allura red AC (E129), što može uzrokovati alergijske reakcije

Prylar 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg kapsule, tvrde, sadrže azorubine (E122), što može uzrokovati alergijske reakcije.

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

### Vežano uz ramipril

#### ***Kombinacije koje su kontraindicirane***

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

#### ***Kombinacije koje zahtijevaju oprez kod primjene***

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

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 ramiprilom 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 ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### Ciklosporin

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

#### Heparin

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

#### *Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol):*

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

*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. Razine litija moraju se pratiti

*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, istovremena primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik pogoršanja funkcije bubrega i povećati razinu kalija.

#### *mTOR inhibitori:*

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

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, 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).

#### Vežano uz amlodipin

Primjena amlodipina u monoterapiji zajedno s tiazidskim diureticima, beta-blokatorima, ACE inhibitorima, dugodjelujućim nitratima, sublingvalnim nitroglicerinama, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima i oralnim hipoglikemicima pokazala se sigurnom.

#### **Učinci drugih lijekova na amlodipin**

*CYP3A4 inhibitori:*

Pri istovremenoj primjeni inhibitora CYP3A4 eritromicina u mladih bolesnika i diltiazema u starijih bolesnika koncentracija amlodipina u plazmi porasla je za 22 %, odnosno za 50 %. Ipak, klinički značaj ovih nalaza nije jasan. Ne može se isključiti da jaki inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povisiti koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Oprez je potreban pri istovremenoj primjeni amlodipina i CYP3A4 inhibitora. Ipak, nisu prijavljeni i štetni događaji pripisani ovim interakcijama.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan 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*).

U kliničkim ispitivanjima interakcija sok od grejpa, cimetidin, aluminij/magnezij (antacid) ili sildenafil nisu utjecali na farmakokinetiku amlodipina.

#### ***Učinci amlodipina na druge lijekove***

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

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

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.

Mehanički cilj inhibitora rapamicina (mTOR)

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A.

Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR, amlodipin može povećati ekspoziciju inhibitora mTOR.

Amlodipin ne utječe na laboratorijske pretrage.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Vezano uz ramipril*

#### *Trudnoća*

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 trebaju koristiti zamjensko antihipertenzivno liječenje čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kad se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba 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. U novorođenčadi, čije su majke uzimale ACE inhibitore,



potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

#### *Dojenje*

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

#### *Vezano uz amlodipin*

#### *Trudnoća*

Sigurnost primjene amlodipina u humanoj trudnoći nije utvrđena.

Reproduktivna ispitivanja u štakora nisu pokazala toksičnost, osim kašnjenja termina poroda i dužeg trajanja poroda pri dozama 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza amlodipina u ljudi.

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

#### *Dojenje*

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 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 korisnost dojenja za dijete i korisnost liječenja amlodipinom za majku.

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

Neke nuspojave (npr. simptomi sniženja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti koncentraciju i reakcije bolesnika i, zato, predstavljaju rizik u situacijama kada su te sposobnosti od posebne važnosti (npr. upravljanje vozilima i rada na strojevima).

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 na strojevima kroz nekoliko sati.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave zabilježene tijekom zasebne primjene djelatnih tvari nabrojane su prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često:	( $\geq 1/10$ )
Često:	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Manje često:	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rijetko:	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko:	( $< 1/10000$ )
Nepoznato:	(ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)

#### *Vezano uz ramipril*

#### ***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

Nepoznato: zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija.

### ***Poremećaji imunološkog sustava***

Nepoznato: anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela.

### ***Endokrini poremećaji***

Nepoznato: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH).

### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Često: povećanje kalija u krvi

Manje često: anoreksija, smanjenje teka

Nepoznato: smanjenje natrija u krvi.

### ***Psihijatrijski poremećaji***

Manje često: depresija, anksioznost, živčanost, nemir, poremećaj spavanja uključujući pospanost

Rijetko: zbunjenost

Nepoznato: poremećaj pažnje.

### ***Poremećaji živčanog sustava***

Često: glavobolja, omaglica

Manje često: vertigo, parestezije, ageuzija, dizgeuzija

Rijetko: tremor, poremećaj ravnoteže

Nepoznato: cerebralna ishemija uključujući ishemijski inzult i tranzitorni ishemički atak (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parozmija, ekstrapiramidalni poremećaj.

### ***Poremećaji oka***

Manje često: smetnje vida uključujući zamagljen vid

Rijetko: konjunktivitis.

### ***Poremećaji uha i labirinta***

Rijetko: poremećaj sluha, tinitus.

### ***Srčani i krvožilni poremećaji***

Manje često: ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem.

### ***Krvožilni poremećaji***

Često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa

Manje često: crvenilo

Rijetko: vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis

Nepoznato: Raynaudov fenomen.

### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja***

Često: neproduktivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja

Manje često: bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija.

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Često: gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje

Manje često: pankreatitis (kod primjene ACE inhibitora iznimno rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtni ishodom), porast enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis, opstipacija, suha usta

Rijetko: glositis

Nepoznato: aftozni stomatitis.

### ***Poremećaji jetre i žuči***

Manje često: porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina

Rijetko: kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje  
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; pruritis, hiperhidroza  
Rijetko: ekfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza  
Vrlo rijetko: fotoosjetljivost  
Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritea multifore, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija.

***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

Često: mišićni spazam, mijalgija  
Manje često: artralgija.

***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 reproduktivnog sustava i dojki***

Manje često: prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida  
Nepoznato: ginekomastija.

***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Često: bol u prsima, umor  
Manje često: pireksija  
Rijetko: astenija.

***Vežano uz amlodipin***

***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

Vrlo rijetko: leukopenija, trombocitopenija.

***Poremećaji imunološkog sustava***

Vrlo rijetko: alergijske reakcije

***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Manje često: hiperglikemija.

***Psihijatrijski poremećaji***

Manje često: promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica, depresija  
Rijetko: zbunjenost.

***Poremećaji živčanog sustava***

Često: glavobolja, omaglica, pospanost (naročito na početku liječenja)  
Manje često: tremor, poremećaj okusa, sinkopa, hipoestezija, parestezije  
Vrlo rijetko: hipertonija, periferna neuropatija.

***Poremećaji oka***

Manje često: smetnje vida (uključujući diplopiju).

***Poremećaji uha i labirinta***

Manje često: tinitus.

### ***Srčani poremećaji***

Često: palpitacije

Vrlo rijetko: infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju).

### ***Krvožilni poremećaji***

Često: crvenilo

Manje često: hipotenzija

Vrlo rijetko: vaskulitis.

### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja***

Manje često: dispneja, rinitis

Vrlo rijetko: kašalj.

### ***Poremećaji probavnog sustava***

Često: mučnina, abdominalna bol

Manje često: povraćanje, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i opstipaciju), suha usta

Vrlo rijetko: pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive.

### ***Poremećaji jetre i žuči***

Vrlo rijetko: žutica\*, hepatitis\*.

### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Manje često: alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem

Vrlo rijetko: angioedem, eritema multiforme, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost

Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza.

### ***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

Često: otok gležnja

Manje često: artralgija, mijalgija, mišićni grčevi, bol u leđima.

### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***

Manje često: poremećaji mokrenja, nikturija, često mokrenje.

### ***Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki***

Manje često: impotencija, ginekomastija.

### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Često: edem, umor

Manje često: bolovi u prsima, astenija, bol, opća slabost.

### ***Pretrage***

Manje često: porast ili smanjenje tjelesne težine

Vrlo rijetko: porast vrijednosti jetrenih enzima\*.

\* Najčešće povezani s kolestazom.

### **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 za prijavu 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 treba 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<sub>1</sub>-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.

#### *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 bjelančevine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala  
ATK oznaka: C09BB07

#### Mehanizam djelovanja ramiprila

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeaka ramiprila, 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 bradikina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina 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 ramiprila

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo smanjenje perifernog arterijskog otpora.

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

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

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

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

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

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 inhibira transmembranski utok iona kalcija u glatke mišiće srca i krvnih žila (spori blokator kanala, antagonist iona kalcija).

Antihipertenzivni učinak amlodipina nastaje zbog izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila što uzrokuje smanjenje perifernog vaskularnog otpora.

Precizan mehanizam kojim amlodipin smiruje anginu još nije u potpunosti razjašnjen, moguće je djelovanje na sljedeća dva načina:

- 1) amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor („afterload“). Budući da to ne uzrokuje refleksnu tahikardiju, smanjit će se potrošnja energije u miokardu i potreba miokarda za kisikom.
- 2) dilatacijom glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, u normalnim i ishemičnim dijelovima amlodipin poboljšava opskrbu kisikom. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom čak i u slučajevima spazma koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

### Farmakodinamički učinci amlodipina

U bolesnika s hipertenzijom, doziranje jedanput na dan, osigurava klinički značajna smanjenja krvnog tlaka u ležećem i u stajaćem položaju tijekom 24 sata. Zbog sporog nastupa djelovanja, akutna hipotenzija nije značajka njegove primjene.

U bolesnika s anginom, primjena jedanput na dan, povećava ukupno vrijeme podnošenja opterećenja, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do značajne depresije ST segmenta te smanjuje i učestalost napadaja angine i potrošnju gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan sa štetnim metaboličkim učincima: ne utječe na razinu lipida u plazmi, šećer u krvi i mokraćne kiseline u serumu i prikladan je za primjenu u bolesnika s astmom.

## **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 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.

#### *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*

Poluživot amlodipina produljen je u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre.

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

### Vezano 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.

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.

Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nije dalo nikakve znake mutagenih ili genotoksičnih svojstava ramiprila.



## Vezano 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/m<sup>2</sup>). 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 spermatida 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/m<sup>2</sup>) 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 osnovi težine bolesnika od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra kapsule:*

krospovidon  
hipromeloza  
celuloza, mikrokristalična  
gliceroldibehenat

#### **Prylar 5 mg/5 mg**

*Tijelo i kapica kapsule:*  
brilliant blue FCF (E133)  
allura red AC (129)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina.

#### **Prylar 10 mg/5 mg**

*Tijelo kapsule:*  
željezov oksid, crveni (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

*Kapica kapsule:*  
brilliant blue FCF (E133)  
allura red AC (129)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina.

#### **Prylar 5 mg/10 mg**

*Tijelo kapsule:*  
željezov oksid, crveni (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

*Kapica kapsule:*  
indigotin (E132) (sadrži natrij)  
azorubine (E122) (sadrži natrij)  
titanijev dioksid (E171)

želatina.

**Prylar 10 mg/10 mg**

*Tijelo i kapica kapsule:*

indigotin (E132) (sadrži natrij)

azorubine (E122) (sadrži natrij)

titanijev dioksid (E171)

želatina.

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

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

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

Prylar 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-160811135

Prylar 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-996608861

Prylar 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-766854137

Prylar 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-136919537

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

28.08.2012./ 26. listopada 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01. srpnja 2022.