

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Triapin 5 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg felodipina i 5 mg ramipirila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 51,5 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tableta sadrži 5 mg makrogolglicerolhidroksistearata (polioksilirano hidrogenirano ricinusovo ulje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Triapin 5 mg/5 mg tablete su okrugle (promjer oko 9 mm), crvenkastosmeđe, obostrano ispupčene, s utisnutom oznakom $\frac{H}{OE}$ s jedne i oznakom 5 s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije. Triapin fiksna kombinacija indicirana je za bolesnike kojima se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati monoterapijom felodipinom ili ramiprilom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih uključujući starije osobe

Jedna tableta Triapina 5 mg/5 mg jednom dnevno, što je ujedno i najveća dopuštena doza.

Posebne populacije

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili bolesnika koji se već liječe diureticima

Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Može se preporučiti individualna titracija doze po sastavnicama lijeka, a kad je to klinički prikladno može se razmotriti izravna zamjena monoterapije fiksnom kombinacijom.

Pedijatrijska populacija

Primjena Triapina 5 mg/5 mg u djece se ne preporučuje zbog nedostatka podataka.

Način primjene

Triapin 5 mg/5 mg tablete treba progutati cijele s dostatnom količinom tekućine. Tablete se ne smiju dijeliti, drobiti ili žvakati.

Tablete se mogu uzimati bez hrane ili nakon laganog obroka s malim udjelom masti ili ugljikohidrata.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na felodipin (ili druge dihidropiridine), ramipril, druge inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- angioedem u povijesti bolesti,
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5),
- nestabilna hemodinamička stanja: kardiovaskularni šok, neliječeno zatajivanje srca, akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, moždani udar,
- hemodinamički značajna valvularna srčana opstrukcija
- opstrukcija dinamičkog srčanog protoka
- AV blok II. ili III. stupnja,
- teško narušena funkcija jetre,
- teško narušena funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 20 ml/min) i bolesnici na dijalizi,
- trudnoća,
- dojenje,
- istodobna primjena Triapina 5 mg/5 mg 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.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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.

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glasnica ili grla zabilježen je u bolesnika koji su se liječili ACE inhibitorima. Potrebno je odmah prekinuti uzimanje lijeka i primijeniti hitnu terapiju koja uključuje, ali nije na to nužno ograničena, trenutnu potkožnu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) ili polaganu intravensku primjenu adrenalina 1 mg/ml (slijediti upute o razrjeđivanju) uz kontrolu EKG-a i krvnog tlaka. Bolesnika treba hospitalizirati i promatrati najmanje 12 do 24 sata, te zadržati u bolnici do potpunog nestanka svih simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika koji su se liječili ACE inhibitorima. Ti bolesnici tužili su se na abdominalnu bol (s/bez mučnine i povraćanja). U nekim slučajevima nije ranije bio zabilježen angioedem lica, a vrijednosti C1-esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali CT abdomena ili ultrazvuk, ili pri kirurškim zahvatima, a simptomi su se povlačili nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i u kojih se pojavljuje abdominalna bol.

Veća incidencija angioedema zabilježena je u bolesnika crne rase liječenih s ACE inhibitorima nego u bolesnika ostalih rasa.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron 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.

Funkcija bubrega

Potrebno je pratiti funkciju bubrega, posebno u prvim tjednima liječenja s ACE inhibitorima. Potreban je oprez u bolesnika s aktiviranim sustavom renin-angiotenzin.

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 20-60 ml/min) i bolesnici koji se već liječe diureticima: za doziranje pogledati odgovarajuće upute uz monoterapijski felodipin, odnosno ramipril.

Kalij u serumu

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

Riziku od razvoja hiperkalijemije izloženi su bolesnici s bubrežnom insuficijencijom, bolesnici u poodmakloj dobi (> 70 godina), bolesnici s nekontroliranim dijabetesom ili bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji povišuju koncentraciju kalija u plazmi (npr. heparin, takrolimus, ciklosporin) ili bolesnici koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istodobna primjena gore navedenih tvari smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje serumske koncentracije kalija (vidjeti dio 4.5.)

Hiponatrijemija

U nekih bolesnika liječenih ramiprilom uočena je pojava sindroma neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH, od engl. Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone secretion) te posljedična hiponatrijemija. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba te u drugih bolesnika u kojih postoji rizik od hiponatrijemije.

Proteinurija

Može se pojaviti osobito u bolesnika s postojećom narušenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika koji uzimaju razmjerno visoke doze ACE inhibitora.

Renovaskularna hipertenzija/stenoza bubrežne arterije

Kad se bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom i postojećom obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega liječe s ACE inhibitorima, povećava se rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Do gubitka bubrežne funkcije, uz samo blage promjene serumskog kreatinina, može doći čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Nema iskustva s primjenom Triapina 5 mg/5 mg u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Zatajivanje jetre

Rijetko su ACE inhibitori bili povezani sa sindromom koji počinje s kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam tog sindroma još nije razjašnjen. Bolesnici koji se liječe ACE inhibitorima i u kojih se javi žutica ili značajno povećanje vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti liječenje ACE inhibitorima i biti primjereno medicinski nadzirani.

Bolesnici s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre

Za doziranje pogledati odgovarajuće upute uz monoterapijski felodipin, odnosno ramipril.

Operacija/anestezija

Hipotenzija se može javiti u bolesnika koji su podvrgnuti većoj operaciji ili tijekom primanja anestetika za koje se zna da snižavaju krvni tlak. Ako se pojavi hipotenzija, može se popraviti povećanjem volumena.

Stenoza aorte/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitore treba davati s oprezom bolesnicima s hemodinamički značajnim zaprekama protoka krvi kroz lijevu klijetku pri ulasku i izlasku (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka, opstruktivna kardiomiopatija). Početna faza liječenja zahtjeva posebni nadzor liječnika.

Simptomatska hipotenzija

U nekih se bolesnika simptomatska hipotenzija može opaziti nakon početne doze i to uglavnom u bolesnika sa srčanim zatajivanjem (s/bez bubrežne insuficijencije) koji se liječe visokim dozama diuretika Henleove petlje, bolesnika s hiponatrijemijom ili sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Takvim bolesnicima Triapin 5 mg/5 mg smije se, stoga, propisati samo nakon ponnog razmatranja i nakon ponnog titiranja doze svake od sastavnica. Triapin 5 mg/5 mg smije se dati samo bolesnicima sa stabilnom cirkulacijom (vidjeti dio 4.3.). Hipotenzija se može pojaviti u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju srčanu i bubrežnu insuficijenciju, osobito u bolesnika sa smanjenim volumenom krvi zbog liječenja diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja.

Bolesnike koji bi mogli biti posebno izloženi riziku od nepoželjno izraženog smanjenja krvnog tlaka (npr. bolesnici sa srčanom i cerebrovaskularnom insuficijencijom) treba liječiti ramiprilom i felodipinom u slobodnim kombinacijama. Ako je postignuta zadovoljavajuća i stabilna kontrola krvnog tlaka s dozama ramiprila i felodipina koje se nalaze u sastavu Triapina 5 mg/5 mg, bolesnici mogu prijeći na tu kombinaciju. U nekim slučajevima felodipin može uzrokovati hipotenziju s tahikardijom, što može pogoršati anginu pektoris.

Neutropenija/agranulocitoza

Triapin 5 mg/5 mg može uzrokovati agranulocitozu i neutropeniju. Ti se nepoželjni učinci javljaju i s ostalim ACE inhibitorima, rijetko u bolesnika koji nemaju komplikacija, a češće u bolesnika koji imaju neki stupanj oštećenja bubrega, posebno kada je to udruženo s kolagenskom vaskularnom bolesti (npr. sistemski lupus eritematodes, sklerodermija) i liječenjem imunosupresivima. U bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, posebno ako je bolest združena s oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je razmotriti praćenje broja bijelih krvnih stanica. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora. Ako se simptomi poput vrućice, oticanja limfnih čvorova, i/ili upale grla pojave tijekom liječenja Triapinom 5 mg/5 mg, potrebno je odmah konzultirati nadležnog liječnika i provjeriti razine bijelih krvnih stanica.

Kašalj

Tijekom liječenja ACE inhibitorima može se pojaviti suhi kašalj koji nestaje nakon prekida liječenja.

Istodobno liječenje ACE inhibitorima i antidijabeticima

Istodobno liječenje ACE inhibitorima i antidijabeticima (inzulin i oralni antidijabetici) može dovesti do pojačanog hipoglikemijskog učinka s rizikom od hipoglikemije. Taj učinak može biti najizrazitiji na početku liječenja i u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Felodipin se metabolizira pomoću enzima CYP3A4. Stoga treba izbjegavati kombinacije s lijekovima koji su snažni inhibitori ili induktori CYP3A4. Iz istog razloga treba izbjegavati istodobno uzimanje soka od grejpa (vidjeti dio 4.5.).

Litij

Kombinacija litija i ACE inhibitora se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

LDL-afereza

Istodobnu primjenu ACE inhibitora i izvantjelesnih metoda liječenja koje dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama treba izbjegavati jer to može dovesti do teških anafilaktoidnih reakcija. U takve izvantjelesne načine liječenja ubrajaju se dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotlačnim membranama (npr. poliakrilonitril) i afereza lipoproteina male gustoće s dekstran sulfatom.

Hiposenzibilizacija

Postoji veća mogućnost pojave i veća mogućnost pojave teških anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata (npr. pčela ili osa) kao i kod ostalih ACE inhibitora.

Trudnoća

Bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kad se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Etničke razlike

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, ramipril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u crnaca nego u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s nižim vrijednostima renina u crne populacije s hipertenzijom.

Djeca, bolesnici s klirensom kreatinina ispod 20 ml/ml i bolesnici na dijalizi

Nema dostupnog iskustva. Triapin 5 mg/5 mg se ne bi trebao davati tim skupinama bolesnika.

Hiperplazija gingive

Blaga hiperplazija gingive zabilježena je u bolesnika s uznapredovalim gingivitisom/parodontitisom. Hiperplazija se može izbjeći ili smanjiti pažljivom dentalnom higijenom.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Makrogolglicerolhidroksistearat

Ovaj lijek sadrži makrogolglicerolhidroksistearat (polioksilirano hidrogenirano ricinusovo ulje). Može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

Sadržaj natrija

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada RAAS

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, 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.).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

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

Kombinacije koje se ne preporučuju

Induktori i inhibitori CYP3A4

Felodipin je supstrat CYP3A4 enzima. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A4 imat će veliki utjecaj na koncentraciju felodipina u plazmi.

Među lijekove koji povećavaju metabolizam felodipina preko indukcije citokroma P450 3A4 ubrajaju se karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i rifampin te gospina trava (*Hypericum perforatum*). Tijekom istodobne primjene felodipina s karbamazepinom, fenitoinom ili fenobarbitalom AUC se smanjio za 93%, a C_{max} za 82%. Sličan učinak očekuju se s gospinom travom. Kombinaciju s induktorima CYP3A4 treba izbjegavati.

U snažne inhibitore citokroma P450 3A4 ubrajaju se azolni antifungici, makrolidni antibiotici, telitromicin i inhibitori HIV proteaze. Tijekom istodobne primjene felodipina s itrakonazolom, C_{max} se povećao 8 puta, a AUC 6 puta. Tijekom istodobne primjene felodipina s eritromicinom, C_{max} i AUC povećali su se približno 2,5 puta. Kombinaciju sa snažnim inhibitorima CYP3A4 trebalo bi izbjegavati.

Sok od grejpa inhibira citokrom P450 3A4. Pri istodobnoj primjeni felodipina i soka od grejpa C_{max} i AUC felodipina povećali su se približno 2 puta. Kombinaciju treba izbjegavati.

Kombinacije kod kojih se preporučuje oprez

Litij

ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija, što dovodi do litijske toksičnosti. Stoga se moraju pratiti razine litija.

Antihipertenzivi i ostali lijekovi koji imaju potencijal snižavanja krvnog tlaka (npr. nitrati, antipsihotici, narkotici, anestetici)

Treba predvidjeti pojačanje antihipertenzivnog učinka Triapina 5 mg/5 mg.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostali lijekovi koji mogu promijeniti krvnu sliku

Povećana mogućnost hematoloških reakcija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

Treba očekivati slabljenje učinka ramiprila. Osim toga, istodobno liječenje ACE inhibitorima i takvim lijekovima može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalija u serumu.

Vazopresorni simpatomimetici

Mogu smanjiti antihipertenzivni učinak Triapina 5 mg/5 mg. Preporučuje se osobito pažljivo praćenje krvnog tlaka.

Inzulini, metformin, sulfonilureje

Istodobno liječenje ACE inhibitorima i antidijabeticima može uzrokovati izražen hipoglikemijski učinak s rizikom hipoglikemije. Taj učinak je najizraženiji na početku liječenja.

Teofilin

Istodobna primjena felodipina i oralnog teofilina smanjuje apsorpciju teofilina za približno 20%. To je vjerojatno od manjeg kliničkog značenja.

Takrolimus

Felodipin može povećati koncentraciju takrolimusa. Pri istodobnom uzimanju treba pratiti koncentraciju takrolimusa u serumu i prilagoditi dozu ako je to potrebno.

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

Sol

Povećani unos soli prehranom može umanjiti antihipertenzivni učinak Triapina 5 mg/5 mg.

Alkohol

Povećana vazodilatacija. Antihipertenzivni učinak Triapina 5 mg/5 mg može se povećati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Triapin 5 mg/5 mg je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.).

Antagonisti kalcija mogu spriječiti kontrakcije maternice tijekom poroda. Nedostaju konačni dokazi o produljenju poroda u donešenoj trudnoći. Rizik od fetalne hipoksije može se pojaviti u majki s hipotenzijom i smanjenom perfuzijom maternice zbog redistribucije krvnog protoka preko periferne vazodilatacije. Antagonisti kalcija uzrokovali su embriotoksične i/ili teratogene učinke u ispitivanjima na životinjama, posebno u obliku malformacija distalnih kostiju u nekoliko vrsta.

Odgovarajuće i dobro kontrolirane studije s ramiprilom nisu rađene na ljudima. ACE inhibitori prolaze placentu i mogu uzrokovati fetalni i neonatalni morbiditet i mortalitet kada se daju trudnicama. . Kad se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti zamjensko liječenje.

Poznato je da terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

U životinja se ramipril izlučuje u mlijeko. Nema dostupnih podataka koji pokazuju izlučuje li se ramipril u majčino mlijeko u ljudi. Felodipin se izlučuje u humano majčino mlijeko.

Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja Triapihom 5 mg/5 mg (vidjeti dio 4.3.)

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost u žena i muškaraca (vidjeti dio 5.3.)

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. neki simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) može pratiti smanjena sposobnost koncentracije i reagiranja. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne, npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima.

4.8. Nuspojave

Učestalosti korištene u tablicama u ovom dijelu su:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave mogu biti povezane s liječenjem felodipinom

Učestalost / Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava					reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiperglikemija
Psijhijatrijski poremećaji				impotencija / seksualna disfunkcija	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	omaglica, parestezija	sinkopa	
Srčani poremećaji			tahikardija, palpitacije		
Krvožilni poremećaji		crvenilo uz osjećaj vrućine	hipotenzija		leukocitoklastični vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava			mučnina, bol u trbuhu	povraćanje	hiperplazija gingive, gingivitis
Poremećaji jetre i žuči					povećanje razine jetrenih enzima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, svrbež	urtikarija	reakcije fotoosjetljivosti, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				artralgija, mialgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					polakizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem		umor		vrućica

Sljedeće nuspojave mogu biti povezane s liječenjem ramiprilom

Učestalost/ Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		eozinofilija	smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih stanica, vrijednosti hemoglobina ili broja trombocita		zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećanje razine antinuklearnih antitijela
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećana koncentracija kalija u krvi	anoreksija, smanjen apetit			smanjena razina natrija u krvi
Psijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaji spavanja uključujući somniačnu	konfuzija		poremećaji pažnje
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	vrtočnica, parastezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj ravnoteže		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranizitorni ishemijski napadaj, oštećenje psihomotoričkih sposobnosti, osjećaj pečenja, parozmija
Poremećaji oka		poremećaji vida, uključujući zamagljen vid	konjuktivitis		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj sluha, tinitus		

Srčani poremećaji		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem			
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	crvenilo uz osjećaj vrućine	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis		Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	suhi nadražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	bronhospazam, uključujući pogoršanje astme, kongestija nosa			
Poremećaji probavnog sustava	upala probavnog trakta, poremećaj probave, abdominalna nelagoda, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	pankreatitis (iznimno su prijavljeni smrtni slučajevi pri primjeni ACE inhibitora), povećana razina enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, konstipacija, suhoća usta	glositis		aftozni stomatitis
Poremećaji jetre i žuči		povišenje razine jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje		akutno zatajivanje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (iznimno sa smrtnim ishodom)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, posebno makulopapulozni	angioedem (iznimno opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod),	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	reakcije fotoosjetljivosti	toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnsonov sindrom, multififormni eritem,

		pruritus, hiperhidroza			pemfigus, pogoršanje psorijaziformni, dermatitis sličan psorijazi, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enenatem, alopecija
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	grčevi mišića, mijalgija	artralgija			
Endokrini poremećaji					sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, povećano izlučivanje urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povećanje razine uree i kreatinina u krvi			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		prolazna erektalna impotencija, smanjenje libida			ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu, umor	pireksija	astenija		

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

Simptomi

Predožiranje može uzrokovati prekomjernu perifernu vazodilataciju s izraženom hipotenzijom, bradikardijom, šokom, poremećajima elektrolita i zatajenjem bubrega.

Liječenje

Primarnu detoksifikaciju treba, primjerice, provesti ispiranjem želuca, primjenom adsorbensa i/ili natrijevog sulfata (ako je moguće tijekom prvih 30 minuta). U slučaju hipotenzije mora se razmotriti primjena α_1 -adrenergičkih simpatomimetika i angiotenzina II zajedno s nadoknadom volumena i soli. Bradikardiju ili ekstenzivne vagalne reakcije treba liječiti primjenom atropina.

Nema dostupnog iskustva o djelotvornosti forsirane diureze, promjene pH urina, hemofiltracije ili dijalize u ubrzanju eliminacije ramiprila ili ramiprilata. Ako se dijaliza ili hemofiltracija ipak razmatraju kao mogućnost, vidjeti, također, dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09BB05.

Kalcijev antagonist felodipin kao i ACE inhibitor ramipril smanjuju krvni tlak dilatacijom perifernih krvnih žila. Antagonisti kalcija dilatiraju arterijski sliv, dok ACE inhibitori dilatiraju i arterijski i venski sliv. Vazodilatacija i posljedično smanjenje krvnog tlaka mogu dovesti do aktivacije simpatičkog živčanog sustava i sustava renin-angiotenzin. Inhibicija ACE ima za posljedicu smanjenje angiotenzina II u plazmi.

Antihipertenzivni učinak jedne doze Triapina 5 mg/5 mg započinje u roku od 1 do 2 sata. Maksimalni antihipertenzivni učinak postiže se za 2 do 4 tjedna i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Smanjenje krvnog tlaka održava se tijekom 24-satnog intervala doziranja. Podaci o morbiditetu i mortalitetu nisu dostupni.

Felodipin je selektivni antagonist kalcija s učinkom na krvne žile, koji snižava arterijski krvni tlak smanjujući periferni žilni otpor izravnim opuštanjem glatkih mišića krvnih žila. Zbog selektivnosti prema glatkim mišićima arteriola, felodipin u terapijskim dozama nema izravnog učinka na srčanu kontraktinost ili provodljivost. Felodipin smanjuje otpor krvnih žila bubrega. Ne utječe na brzinu glomerularne filtracije. Brzina glomerularne filtracije može se povećati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Felodipin ima blagi natrijuretски/diuretski učinak i ne uzrokuje retenciju tekućine.

Ramipril je predlijek koji se hidrolizira u aktivni metabolit ramiprilat, snažni i dugodjelujući ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitor. U plazmi i tkivu, ACE katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II i, također, razgradnju vazodilatatora bradikinina. ACE inhibitori izazivaju vazodilataciju čime se smanjuje volumen opterećenja srca (engl. pre-load) i tlačno opterećenje srca (engl. after-load). S obzirom da angiotenzin II potiče i oslobađanje aldosterona, ramiprilat smanjuje izlučivanje aldosterona. Ramipril smanjuje periferni arterijski otpor bez velikih promjena u bubrežnom protoku plazme ili u brzini glomerularne filtracije. U hipertenzivnih bolesnika ramipril dovodi do smanjenja krvnog tlaka u ležećem položaju i uspravnom položaju bez kompenzatornog porasta srčanog ritma.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS)

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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Osnovna svojstva djelatnih tvari

Felodipin ER (oblik s produljenim oslobađanjem od engl. extended-release)

Bioraspoloživost je približno 15% i na nju ne utječe istodobno uzimanje hrane. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon 3 do 5 sati. Vežanje za proteine plazme je veće od 99%. Distribucijski volumen u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l/kg. Poluvijek felodipina u fazi eliminacije iznosi oko 25 sati, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 5 dana. Nema opasnosti od nakupljanja tijekom dugotrajnog liječenja. Srednja vrijednost klirensa iznosi 1200 ml/min. Smanjenje klirensa u starijih osoba dovodi do povišenja koncentracije felodipina u plazmi. Dob, međutim, samo djelomično objašnjava interindividualne varijacije u plazmatskim koncentracijama. Felodipin se metabolizira u jetri i svi su pronađeni metaboliti bez vazodilatacijskih svojstava. Približno 70% primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita urinom, a 10% stolicom. Manje od 0,5% doze izlučuje se nepromijenjeno urinom. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na koncentraciju felodipina u plazmi.

Ramipril

Farmakokinetički parametri ramiprilata izračunavali su se nakon intravenske primjene ramiprila. Ramipril se metabolizira u jetri, a pored aktivnog metabolita ramiprilata, pronađeni su i farmakološki neaktivni metaboliti. Stvaranje aktivnog ramiprilata može biti smanjeno u bolesnika s narušenom funkcijom jetre. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Bioraspoloživost ramiprilata iznosi oko 28% nakon oralne primjene ramiprila. Nakon intravenske primjene 2,5 mg ramiprila, približno 53% doze pretvara se u ramiprilat. Maksimalna serumska koncentracija ramiprilata postiže se nakon 2 do 4 sata. Istodobni unos hrane ne utječe na apsorpciju i bioraspoloživost. Ramiprilat se veže za proteine približno 55%. Volumen distribucije iznosi približno 500 litara. Učinkoviti poluvijek, nakon ponovljene dnevne doze od 5 do 10 mg, iznosi 13 do 17 sati. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 dana. Bubrežni klirens iznosi 70 do 100 ml/min, a ukupni klirens iznosi približno 380 ml/min. Narušena bubrežna funkcija usporava eliminaciju ramiprilata, a smanjeno je i izlučivanje urinom.

Svojstva kombiniranog lijeka

U Triapinu 5 mg/5 mg farmakokinetika ramiprila, ramiprilata i felodipina nije bitno promijenjena u usporedbi s pojedinačnim lijekovima, felodipin tabletama s produljenim oslobađanjem i ramipril tabletama. Felodipin ne utječe na ACE inhibiciju koju izaziva ramiprilat. Fiksna kombinacija u tableti može se, stoga, smatrati bioekvivalentom slobodnih kombinacija.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kombinacije djelatnih tvari provodila su se na štakorima i majmunima i nisu pokazala bilo kakav sinergistički učinak.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Reproduktivna toksičnost

Felodipin

U ispitivanjima utjecaja na fertilitet i opće reproduktivne sposobnosti u štakora, opaženo je produljenje rađanja što je za posljedicu imalo povećanu fetalnu smrtnost zbog otežanog poroda i ranu postnatalnu smrtnost. Studije reproduktivne toksičnosti u kunića pokazale su o dozi ovisno reverzibilno povećanje mliječnih žlijezda u životinja roditelja i anomalije prstiju fetusa.

Ramipril

Studije na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva. Dnevne doze tijekom trudnoće i dojenja u štakora uzrokovale su u mladunaca ireverzibilnu dilataciju pijelona bubrega.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
hipromeloza
željezovi oksidi (E172)
laktoza, bezvodna
makrogol 6000
makroglicerolhidroksistearat
kukuruzni škrob
parafin
propilgalat
natrijev aluminijski silikat
natrijev stearilfumarat
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC/PVDC blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-508485903

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. rujna 2023.