

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (6,943 mg u obliku amlodipinbesilata).

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (6,943 mg u obliku amlodipinbesilata).

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (13,868 mg u obliku amlodipinbesilata).

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg tvrde kapsule  
Svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (13,868 mg u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Tvrde želatinozne kapsule sa svijetloplavim tijelom i kapičicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim granuliranim praškom veličine 3, dužine oko 15,9 mm.

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Tvrde želatinozne kapsule s bijelim tijelom i kapičicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim granuliranim praškom, veličine 1, dužine oko 19,4 mm.

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Tvrde želatinozne kapsule s bijelim tijelom i plavom kapičicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim granuliranim praškom, veličine 1, dužine oko 19,4 mm.

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg tvrde kapsule  
Tvrde želatinozne kapsule s plavim tijelom i plavom kapičicom, ispunjene s bijelim ili gotovo bijelim granuliranim praškom, veličine 1, dužine oko 19,4 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ramipril/amlodipin Sandoz 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.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine.

Kombinacija fiksnih doza nije prikladna za inicijalnu terapiju.

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

#### 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

Maksimalna dnevna doza ramiprila je 2,5 mg. Doze od 2,5 mg ramiprila se ne mogu postići ovim lijekom.

##### Bolesnici s oštećenom 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 pojedinih komponenata, ramiprila i amlodipina (za detalje vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka zasebnih pripravaka).

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

- ako je klirens kreatinina  $\geq 60$  ml/min, lijek Ramipril/amlodipin Sandoz preporučuje se samo za bolesnike koji su prešli na ramipril od 5 mg kao početnu dozu; maksimalna dnevna doza je 10 mg
- ako je klirens kreatinina između 10 ml/min i 60 ml/min i u bolesnika s hipertenzijom na hemodijalizi lijek Ramipril/amlodipin Sandoz preporučuje se samo za bolesnike koji su prešli na 5 mg ramiprila kao optimalnu dozu održavanja tijekom titracije doze ramiprila. Maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg. U bolesnika na hemodijalizi lijek treba primijeniti nekoliko sati nakon završetka hemodijalize.

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

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

### Starije osobe

Početne doze ramiprila trebaju biti niže, a naknadna titracija doze treba biti sporija zbog veće mogućnosti pojave nuspojava. Uobičajene doze amlodipina mogu se davati starijim osobama, međutim, savjetuje se oprez pri povećanju doze (vidjeti dio 5.2). Primjena lijeka Ramipril/amlodipin Sandoz se ne preporučuje u vrlo starih i slabih bolesnika.

### Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Ramipril/amlodipin Sandoz se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Trenutno dostupni podaci za ramipril i amlodipin opisani su u dijelu 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati specifične preporuke o doziranju.

### Način primjene

Ramipril/amlodipin Sandoz treba uzeti kroz usta, jedanput na dan u isto vrijeme sa ili bez hrane. Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5). Kapsule se ne smiju žvakati ili lomiti i treba ih progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. obične vode).

## **4.3 Kontraindikacije**

### Vežano uz lijek Ramipril/amlodipin Sandoz:

- preosjetljivost na djelatne tvari ili ostale ACE inhibitore (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima), ili derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4).

### Vežano uz ramipril:

- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili tijekom prijašnjeg liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II).
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5)
- 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 dijelove 4.4 i 4.6)
- u pacijenata s hipotenzivnim ili hemodinamski nestabilnim stanjima .

Istodobna primjena lijeka Ramipril/amlodipin Sandoz s lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana 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.

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

### **Vežano uz ramipril:**

### Posebne populacije

#### *Trudnoća*

Tijekom trudnoće se ne smije 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. stenozna 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 se mora pažljivo procijeniti prema riziku volumnog preopterećenja).

- bolesnika s prolaznim ili trajnim zatajenjem srca nakon infarkta miokarda
- bolesnika s rizikom pojave ishemijske bolesti srca ili mozga u slučaju akutne hipotenzije

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

#### *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.

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Najveća dnevna doza ramiprila u bolesnika s oštećenjem jetre je 2,5 mg. Doziranje s 2,5 mg ramiprila se ne može postići ovim lijekom.

#### *Praćenje funkcije bubrega*

Bubrežnu funkciju se mora procijeniti prije i tijekom liječenja, a doziranje prilagoditi, osobito u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo praćenje je potrebno 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.

#### *Preosjetljivost/angioedem*

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lijeka Ramipril/amlodipin Sandoz. Liječenje lijekom Ramipril/amlodipin Sandoz se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP (neprilizin) inhibitorima (npr. racekadotril), 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 s NEP inhibitorima (npr. Racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

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

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

#### *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*

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, u bolesnika s nekontroliranom šećernom bolesti ili stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompezacija, metabolička acidoza i/ili u 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).

#### *Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija*

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

### Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija su rijetko 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 pratećom kolagenozom (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.

### *Bolesnici koji se liječe diureticima*

Vidjeti dio 4.2.

### *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 se stoga ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

### **Vezano uz amlodipin**

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

### Posebne populacije

#### *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 amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

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

Poluvijek eliminacije amlodipina je produljen, a AUC vrijednosti su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; nisu utvrđene preporuke u vezi doziranja. Amlodipin je zato potrebno prvo dati u nižoj dozi uz nužan oprez tijekom prvog uzimanja kao i prilikom povećanja doze. U bolesnika sa značajnim oštećenjem jetrene funkcije može biti potrebna polagana titracija doze i pažljiv nadzor.

#### *Primjena u starijih bolesnika*

U starijih osoba treba pažljivo povećavati dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2.).

#### *Primjena u bolesnika sa zatajenjem bubrega*

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

## **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, su kontraindicirana 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.

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.).

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

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

#### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij te ostale djelatne tvari koje povisuju vrijednosti kalija u plazmi*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom se može javiti hiperkalemija. 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 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 (vidjeti dio 4.4).

#### *Ciklosporin i Takrolimus*

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

#### *Heparin*



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

*Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, 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 se moraju pratiti.

*Antidiijabetici 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 NSAID može povećati rizik pogoršanja funkcije bubrega i povećati razinu kalija.

*Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i DPP-4 inhibitorima (vildagliptin) može povećati rizik od angioedema. Potrebno je oprez kod započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4.).

## **Vezano uz amlodipin**

### Utjecaj drugih lijekova na amlodipin

#### *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti izloženost amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje zajedno s klaritromicinom.

#### *CYP3A4 induktori*

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi se može 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).

*Grejp ili sok od grejpa*



Ne preporučuje se uzimanje amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

#### Dantrolen (infuzija)

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

#### Utjecaj amlodipina na druge lijekove

##### *Lijekovi s antihipertenzivnim svojstvima*

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

##### *Takrolimus*

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

##### *Ciklosporin*

Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0%-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

##### *Simvastatin*

Istodobna primjena 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina povisuje bioraspoloživost simvastatina za 77% u odnosu na monoterapiju simvastatinom. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina je potrebno ograničiti na 20 mg dnevno.

##### *Atorvastatin, digoksin ili varfarin*

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

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

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

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

### **Trudnoća**

#### Vezano za ramipril

Ramipril se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindiciran 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 se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, 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 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 "Neklinički podaci o sigurnosti primjene"). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lubanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, je potrebno pažljivo pratiti zbog opasnosti od 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.

### **Dojenje**

#### Vežano uz ramipril

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

#### Vežano uz amlodipin

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeku. Proporcija majčine doze koju primi novorođenče procijenjena je u rasponu od 3 – 7 %, s najvišom vrijednosti od 15 %. Utjecaj amlodipina na novorođenčad nije poznat. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja djeteta te dobrobit liječenja majke amlodipinom.

### **Plodnost**

#### Vežano uz amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija su zabilježene 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.).

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

Ramipril/amlodipin Sandoz može blago ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Neke nuspojave (npr. omaglica, glavobolja, ili umor) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima ili 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 tijekom nekoliko sati.

#### 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 multiformni eritem.

###### 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.

Nuspojave opažene u monoterapiji s jednom komponentom navedene su prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ );

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ );

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ );

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ );

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

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

	Vrlo rijetko		Leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	Zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Vrlo rijetko		Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	
<b>Poremećaji endokrinog sustava</b>	Nepoznato	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Često	Povećanje kalija u krvi	
	Manje često	Anoreksija, smanjenje apetita	
	Vrlo rijetko		Hiperglikemija
	Nepoznato	Smanjenje natrija u krvi	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Manje često	Depresivno raspoloženje, anksioznost, živčanost, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница, depresija
	Rijetko	Osjećaj zbunjenosti	Zbunjenost
	Nepoznato	Poremećaj pažnje	
<b>Poremećaj živčanog sustava</b>	Često	Glavobolja, omaglica	Glavobolja, omaglica, somniačija (naročito na početku liječenja)
	Manje često	Vrtoglavica, parestezije, ageuzija, dizgeuzija	Tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoesteziја, paresteziја
	Rijetko	Tremor, poremećaj ravnoteže	
	Vrlo rijetko		Hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski inzult i tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parosmija	Ekstrapiramidalni poremećaj
<b>Poremećaji oka</b>	Često		Smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Manje često	Smetnje vida uključujući zamađljen vid	
	Rijetko	Konjunktivitis	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Manje često		Tinitus

	Rijetko	Poremećaj sluha, tinitus	
<b>Srčani poremećaji</b>	Često		Palpitacije
	Manje često	Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju)
	Vrlo rijetko		Infarkt miokarda
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo uz navalu vrućine
	Manje često	Crvenilo uz navalu vrućine	Hipotenzija
	Rijetko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Vrlo rijetko		Vaskulitis
	Nepoznato	Raynaudov fenomen	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Često	Neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	Dispneja
	Manje često	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Često	Gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	Mučnina, abdominalna bol, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i opstipaciju)
	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	
	Vrlo rijetko		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
	Nepoznato	Aftozni stomatitis	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Manje često	Porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	
	Rijetko	Kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje	
	Vrlo rijetko		Hepatitis*, žutica*,

			povišenje vrijednosti jetrenih enzima*
	Nepoznato	Akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je iznimno rijedak)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Često	Osip, posebice makulopapularni	
	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	
	Vrlo rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti	Angioedem, eritema multiforme, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotoosjetljivost
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Toksična epidermalna nekroliza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Često	Mišićni spazam, mijalgija	Otok gležnja, grčevi mišića
	Manje često	Artralgija	Artralgija, mijalgija, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	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
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Manje često	Prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	Impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	Ginekomastija	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Vrlo često		Edem
	Često	Bol u prsima, umor	Umor, astenija
	Manje često	Pireksija	Bol u prsima, bol, opća

			slabost
	Rijetko	Astenija	
<b>Pretrage</b>	Manje često		Porast tjelesne težine, sniženje tjelesne težine

\*najčešće povezano s kolestazom

#### Vezano uz ramipril

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila praćena je u 325 djece i adolescenata, u dobi od 2-16 godina tijekom 2 klinička ispitivanja. Dok su priroda i ozbiljnost nuspojava slični onima u odraslih osoba, učestalost sljedećih nuspojava je viša u djece:

Tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, *česte* ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji, i *manje česte* ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) u odrasloj populaciji.

Konjunktivitis je *čest* u pedijatrijskoj populaciji ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), dok se u odraslih pojavljuje *rijetko* ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

Tremor i urtikarija su *manje česti* ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) u pedijatrijskoj populaciji, dok su *rijetki* ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) u odraslih.

Sveukupni sigurnosni profil primjene ramiprila u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje se značajno od sigurnosnog profila u odraslih.

##### 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*

Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati izrazitu perifernu vazodilataciju (s izrazitom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega.

##### *Liječenje*

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 predoziranje u ljudi.

### *Simptomi*

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.

### *Liječenje*

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja ramiprila

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.

#### Farmakodinamičko djelovanje

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

U većine bolesnika do početka antihipertenzivnog djelovanja jednostruke doze dolazi 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednostruke doze obično se postiže 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednostruke doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u nastavku liječenja ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da antihipertenzivni učinak tijekom dugoročne terapije traje 2 godine. Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje brzi i pretjerani ponovni porast krvnog tlaka.

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 se stoga 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 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) su bili učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 244 pedijatrijska bolesnika s hipertenzijom (73% primarna hipertenzija), u dobi od 6 – 16 godina, bolesnici su primili nisku, srednju ili visoku dozu ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata koje odgovaraju rasponu doza u odraslih od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, određenih na osnovu tjelesne težine. Na kraju razdoblja od 4 tjedna, ramipril se pokazao neučinkovit u ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je snizio dijastolički krvni tlak pri najvišoj dozi. Srednje i visoke doze su pokazale značajno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u djece s potvrđenom hipertenzijom.

Ovaj učinak nije bio viđen u 4-tjednom randomiziranom, dvostrukom prekinutom ispitivanju s povećanjem doza, koje je obuhvaćalo 218 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 – 16 godina (75% primarna hipertenzija), gdje su dijastolički i sistolički krvni tlak pokazali skroman oporavak, ali ne statistički značajan povratak na osnovnu vrijednost, u svim trima ispitivanim dozama, niskoj (0,625 mg – 2,5 mg), srednjoj (2,5 mg – 10 mg) i visokoj dozi (5mg – 20 mg) određenih na osnovu tjelesne težine. U ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji ramipril nije imao linearni odgovor doze.

#### Mehanizam djelovanja amlodipina

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

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina uzrokovan je izravnim djelovanjem na opuštanje glatkog mišićja krvnih žila.

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

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

#### *Primjena u bolesnika sa srčanim zatajivanjem*

Hemodinamičke studije i klinička ispitivanja koja se temelje na opterećenju u bolesnika sa zatajenjem srca skupine II-IV po NYHA pokazala su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja, prema rezultatima podnošenja napora i ejekcijske frakcije lijevog ventrikula te kliničke simptomatologije.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) osmišljeno za evaluaciju bolesnika u NYHA skupini III-IV bolesnika sa zatajenjem srca koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin nije doveo do povećanog rizika od mortaliteta ili kombiniranog rizika od mortaliteta i morbiditeta uz zatajenje srca.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina (PRAISE-2), u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE-inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini bolesnika opažena je povećana učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

#### *Ispitivanje terapije za sprječavanje srčanog udara (ALLHAT)*

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

Ukupno je randomizirano 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina i više. Bolesnici su praćeni u srednjem vremenu od 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca, uključujući: anamnezu infarkta miokarda ili moždanog udara (> 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili druge dokumentirane aterosklerotične kardiovaskularne bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili elektrokardiografijom (20,9%), aktivni pušači (21,9%).

Primarni ishod ispitivanja činili su smrtni slučajevi uslijed koronarne bolesti srca ili nesmrtonosni slučajevi infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu ispitivanja između terapije zasnovane na amlodipinu i one na klortalidonu: relativni rizik 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su, između ostalog, incidenciju zatajenja srca (element kombiniranog kardiovaskularnog ishoda), koja je bila značajno viša u skupini koja je primala amlodipin nego u onoj koja je primala klortalidon (10,2% vs 7,7%, relativni rizik 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nije, međutim, bilo značajnih razlika u mortalitetu kao posljedici svih uzroka između terapije koja se zasnivala na amlodipinu i one koja se zasnivala na klortalidonu: relativni rizik 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

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

U ispitivanju u koje je uključeno 268 djece u dobi od 6 do 17 godina, s dominantno sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza amlodipina od 2,5 mg i 5,0 mg s placebom pokazala je da su obje doze značajno više snizile sistolički krvni tlak nego placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ramipril/amlodipin Sandoz u svim podskupinama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (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 se postižu 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 bjelancevine 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 se smanjuju 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 jednodnevnih doza ramiprila efektivno poluvrijeme koncentracija ramiprilata je iznosilo 13-17 sati za doze od 5 do 10 mg i duže za doze od 1.25-2.5 mg. Ova je razlika povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata.

#### *Laktacija*

Pojedinačna oralna doza od 10 mg ramiprila daje nemjerljivu razinu u majčinom mlijeku. Doduše, učinak višestrukih doza nije poznat.

Druge posebne populacije

#### 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.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je u 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 2 – 16 godina, težine  $\geq 10$  kg. Nakon primjene doza od 0,05 – 0,2 mg/kg, ramipril se brzo i opsežno metabolizira u ramiprilat. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi javljaju se unutar 2 -3 sata. Klirens ramiprilata visoko korelira s logaritmom tjelesne težine ( $p < 0,01$ ) kao i s dozom ( $p < 0,001$ ). Klirens i volumen distribucije povećao se s porastom dobi djece u svakoj doznoj skupini. Doza od 0,05 mg/kg u djece postigla je razinu izloženosti usporedivu s onima u odraslih liječenih s 5 mg ramiprila. Doza od 0,2 mg/kg tjelesne težine u djece je rezultirala razinama izloženosti višim od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno u odraslih.

#### Amlodipin

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

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne razine u krvi za 6 – 12 sati nakon primijenjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80 %. Volumen raspodjele je 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

##### *Biotransformacija/eliminacija*

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 35 – 50 sati i konzistentno je pri doziranju jedanput na dan. Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetri u neaktivne derivate, a 10 % nepromijenjenog amlodipina i 60 % inaktivnih metabolita izlučuje se mokraćom.

##### *Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre*

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

##### *Starija populacija*

Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi u starijih i mladih 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 za tu ispitivanu dobnu skupinu bolesnika.

##### *Pedijatrijska populacija*

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### 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 jukstaklomerularnog aparata primijećeno je u pasa i majmuna u dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg t.m./dan štakori, psi i majmuni podnosili su bez štetnih učinaka.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, zečeva i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva. Fertilitnost nije bila poremećena u mužjaka i ženki štakora. Primjena ramiprila u ženki štakora u fetalnom periodu i laktaciji uzrokovala je ireverzibilna oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) u mladunčadi pri dnevnoj dozi od 50 mg/kg ili više. Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nisu dala nikakve naznake da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

#### Vezano uz amlodipin

##### Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su kašnjenja termina porođaja, dulje trajanje porođaja 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 spermataida i Sertolijevih stanica.

##### Karcinogenost, 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**

Sadržaj kapsule  
celuloza, mikrokristalična  
hipromeloza  
krospovidon, vrsta B  
gliceroldibehenat

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg tvrde kapsule

Ovojnica kapsule  
želatina  
titanijev dioksid (E171)  
indigo karmin (E132)

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
želatina  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tvrdih kapsula u Al/OPA/Al/PVC blisteru, u kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-984668816

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-465528664

Ramipril/amlodipin Sandoz 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-214437792

Ramipril/amlodipin Sandoz 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-337004245

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

14.05.2024./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/