

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Ramipril/amlodipin Pliva 5 mg/5 mg: tvrde želatinske kapsule, veličine br.1, kapica: neprozirne ružičaste boje, tijelo: neprozirne bijele boje. Sadržaj kapsula: bijeli do gotovo bijeli prašak.
Ramipril/amlodipin Pliva 5 mg/10 mg: tvrde želatinske kapsule, veličine br.1, kapica: neprozirne crveno-smeđe boje, tijelo: neprozirne bijele boje. Sadržaj kapsula: bijeli do gotovo bijeli prašak.
Ramipril/amlodipin Pliva 10 mg/5 mg: tvrde želatinske kapsule, veličine br.1, kapica: neprozirne tamnoružičaste boje, tijelo: neprozirne bijele boje. Sadržaj kapsula: bijeli do gotovo bijeli prašak.
Ramipril/amlodipin Pliva 10 mg/10 mg: tvrde želatinske kapsule, veličine br.1, kapica: neprozirne smeđe boje, tijelo: neprozirne bijele boje. Sadržaj kapsula: bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije u odraslih bolesnika.

Ramipril/amlodipin Pliva je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom ramiprila i amlodipina s istim dozama kao u kombinaciji.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ramipril/amlodipin Pliva se ne koristi za inicijalnu terapiju hipertenzije. Jačine svake komponente lijeka treba prilagoditi individualno, uzimajući u obzir profil bolesnika i kontrolu krvnog tlaka.

Ako je potrebno prilagoditi doziranje, to se mora provesti individualno, prvo sa monokomponentnim lijekovima ramiprilom i amlodipinom, a nakon utvrđivanja odgovarajućih doza moguć je prijelaz na Ramipril/amlodipin Pliva.

Preporučena doza je jedna kapsula na dan. Najviša dnevna doza je jedna kapsula od 10 mg/10 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kako bi se ustanovila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem bubrega, doze se moraju podešavati individualno pojedinačnom titracijom doza amlodipina i ramiprila.

Ramipril se slabo dijalizira. Dnevna doza u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega mora se temeljiti na vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno podešavati početnu dozu (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 10 mg;
- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min nije potrebno podešavati početnu dozu (2,5 mg/dan); maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min početna doza je 1,25 mg/dan; maksimalna dnevna doza je 5 mg;
- bolesnici s hipertenzijom koji su na dijalizi; ramipril se slabo dijalizira; početna doza je 1,25 mg/dan; maksimalna dnevna doza je 5 mg; lijek se smije primijeniti par sati nakon završetka hemodijalize.

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Kako bi se ustanovila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, doze se moraju podešavati individualno pojedinačnom titracijom doza amlodipina i ramiprila.

Upute za doziranje nisu utvrđene u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre; stoga pri odabiru doze treba biti oprezan i započeti s nižom dozom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2). Farmakokinetička svojstva amlodipina nisu ispitana u teškim oštećenjima funkcije jetre. Doziranje amlodipina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre treba započeti s najnižom dozom i polako prilagođavati.

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

Starije osobe

U starijih osoba se preporučuju niže početne doze te se preporučuje oprez kod povećanja doze.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Ramipril/amlodipin Pliva kod djece. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Kapsulu treba progutati s tekućinom.

Kapsula se ne smije lomiti ili žvakati. Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa.

Budući da hrana nema učinak na apsorpciju ramiprila i amlodipina, Ramipril/amlodipin Pliva se može uzeti neovisno o obroku. Preporučuje se uzeti Ramipril/amlodipin Pliva svaki dan u isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, ostale ACE inhibitore, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Vezano uz ramipril:

- Istodobna primjena lijeka Ramipril/amlodipin Pliva s lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili tijekom prijašnjeg liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II).
- Ekstrakorporalna liječenja gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja (vidjeti dio 4.5).
- Signifikantna obostrana stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije solitarnog bubrega.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Hipotenzivna ili hemodinamski nestabilna stanja.
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

Vezano 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

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

Vezano uz ramipril

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se 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.

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započinjati liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili antagonistima angiotenzina II. Ukoliko se nastavak liječenja ACE inhibitorom/antagonistom angiotenzina II ne smatra presudnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena

trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, ako je potrebno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom

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

Snažno aktiviranje renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava treba imati na umu, a medicinski nadzor uključujući praćenje krvnog tlaka potreban je npr. u:

- bolesnika s teškom hipertenzijom
- bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- bolesnika s hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve klijetke (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska)
- bolesnika sa unilateralnom stenozom renalne arterije i urednom funkcijom drugog bubrega
- bolesnika s postojećim manjkom ili mogućom pojavom manjka tekućine i soli (uključujući bolesnike koji uzimaju diuretike)
- bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnika koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su tijekom anestezije izloženi tvarima koje uzrokuju hipotenziju.

Općenito, prije početka liječenja preporučuje se korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli (u bolesnika sa zatajenjem srca takvu korekciju mora se pažljivo procijeniti prema riziku volumnog preopterećenja).

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

Kirurški zahvat

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

Praćenje funkcije bubrega

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

Preosjetljivost/angioedem

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

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

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

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo

36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

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

Kalij u serumu

U nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril, opažena je hiperkalijemija. Bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj hiperkalijemije su bolesnici sa zatajenjem bubrega, dob (>70 godina), neliječeni dijabetes, ili stanja kao što su dehidracija, akutno srčano zatajenje, metabolička acidoza. 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).

Ukoliko se istodobna primjena ramiprila s nekim od gore navedenih tvari smatra prikladnom, preporučuje se redovito praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

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

Etničke razlike

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

Kašalj

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

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 i amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih bolesti i smrtnost.

Primjena u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre

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

Stariji bolesnici

U starijih osoba povećavanje doze mora biti pažljivo (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vezano uz ramipril

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

Kombinacije koje su kontraindicirane

Ekstrakorporalno liječenje gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim "high-flux" membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteinom male gustoće s dekstran sulfatom, kontraindicirana su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, nužno je razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili primjenu druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika 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 zahtijevaju oprez kod primjene

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

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 povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji 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.

Takrolimus

Može se javiti hiperkalijemija; stoga se preporučuje pomno 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.

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

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

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

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija zbog čega se može pojačati toksičnost litija. Razine litija moraju se pratiti.

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

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

Racekadotril: Potencijalno povećan rizik za nastanak angioedema prijavljen je kod istodobne primjene ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (vidjeti dio 4.4).

Vezano uz amlodipin

Učinci drugih lijekova na amlodipin

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

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

CYP3A4 induktori: Nakon istodobne primjene s CYP3A4 induktorima, plazmatske koncentracije amlodipina mogu oscilirati. Stoga, treba pažljivo pratiti krvni tlak te prilagođavati dozu tijekom i nakon istodobne primjene tih lijekova, a osobito jakih CYP3A4 induktora (npr. rifampicina, gospine trave (*Hypericum perforatum*)).

Primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer se može povećati bioraspoloživost u pojedinim bolesnika što može dovesti do jačeg smanjivanja povećanog krvnog tlaka.

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

Učinci amlodipina na druge lijekove

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

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

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.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Budući je amlodipin slab inhibitor CYP3A, on može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a kod istodobne primjene.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Učinci individualnih komponenti iz ove kombinacije na trudnoću i dojenje:

Ramipril/amlodipin Pliva se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Ramipril/amlodipin Pliva se ne preporučuje tijekom dojenja. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja lijekom Ramipril/amlodipin Pliva treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja djeteta te dobrobit liječenja majke amlodipinom.

Trudnoća

Vezano za ramipril

Ramipril/amlodipin Pliva 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 nastavak liječenja ACE inhibitorom nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju koristiti zamjensko antihipertenzivno liječenje čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kad se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i ako je potrebno, započeti zamjensko liječenje.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti također dio 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lubanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, mora se pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Vezano uz amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći 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

Vezano 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.

Vezano 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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što su omaglica, glavobolja, 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

Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju moždani udar, infarkt miokarda, angioedem, hiperkalijemiju, narušenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom primjene amlodipina su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, napadaji crvenila i vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edemi i umor.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom liječenja ramiprilom i amlodipinom, neovisno jedno o drugome:

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija	
	Rijetko	Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita	
	Vrlo rijetko		Leukocitopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	Zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko		Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	
Poremećaji endokrinog sustava	Nepoznato	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Povećanje kalija u krvi	
	Manje često	Anoreksija, smanjenje apetita	
	Vrlo rijetko		Hiperglikemija
	Nepoznato	Smanjenje natrija u krvi	
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Depresivno raspoloženje, anksioznost, živčanost, nemir, poremećaj	Nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
		spavanja uključujući somnolenciju	
	Rijetko	Osjećaj zbunjenosti	Zbunjenost
	Nepoznato	Poremećaj pažnje	
Poremećaj živčanog sustava	Često	Glavobolja, omaglica	Somnolencija, omaglica, glavobolja (naročito na početku liječenja)
	Manje često	Vertigo, parestezija, ageuzija, dizgeuzija	Tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Rijetko	Tremor, poremećaj ravnoteže	
	Vrlo rijetko		Hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski inzult i tranzitorna ishemijska ataka (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parozmija	Ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	Često		Smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Manje često	Smetnje vida uključujući zamagljen vid	
	Rijetko	Konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta	Manje često		Tinitus
	Rijetko	Poremećaj sluha, tinitus	
Srčani poremećaji	Često		Palpitacije
	Manje često	Ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju)
	Vrlo rijetko		Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo uz osjećaj vrućine
	Manje često	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Hipotenzija
	Rijetko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Vrlo rijetko		Vaskulitis
	Nepoznato	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	Dispneja
	Manje često	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	Gastrointestinalna upala, poremećaji probave,	Abdominalna bol, mučnina, dispepsija,

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
		nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	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	
Poremećaji jetre i žuči	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)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, posebice makulopapularni	
	Manje često	Angioedem; iznimno rijetko opstrukcija dišnih putova zbog angioedema može imati smrtni ishod; pruritis, hiperhidroza	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, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili	Toksična epidermalna nekroliza

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
		enantem, alopecija.	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazam, mijalgija	Otok gležnja, grčevi mišića
	Manje često	Artralgija	Artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećanje ureje u krvi, povećanje kreatinina u krvi	Poremećaji mokrenja, nokturija, često mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	Impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	Ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često		Edem
	Često	Bol u prsima, umor	Umor, astenija
	Manje često	Pireksija	Bol u prsima, bol, opća slabost
	Rijetko	Astenija	
Pretrage	Manje često		Porast tjelesne težine, sniženje tjelesne težine

*najčešće povezano s kolestazom

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

se mora pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti uključujući primjenu alfa1-adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila slabo se odstranjuje hemodijalizom iz sistemske cirkulacije.

Vezano uz amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

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

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE-inhibitori, kombinacije; ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09 BB07

Ramipril

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamičko djelovanje

Antihipertenzivna svojstva:

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.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Kardiovaskularna prevencija:

Provedeno je preventivsko placebo kontrolirano ispitivanje (HOPE ispitivanje) na više od 9200 bolesnika, u kojem je ramipril dodan standardnoj terapiji. U ispitivanje su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje). Ispitivanje je pokazalo da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

Tablica 1. Kliničko ispitivanje HOPE: glavni rezultati				
	Ramipril %	Placebo %	relativni rizik (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost
Svi bolesnici	n=4645	N=4652		
Primarni kombinirani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni ishodi				
Smrtni ishod bilo kojeg uzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Komplikacije povezane s dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Tijekom kliničkog ispitivanja MICRO-HOPE, unaprijed definiranog podispitivanja HOPE ispitivanja, proučavan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u usporedbi s placebo na

3577 bolesnika, u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), s pretežno dijabetesom tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), s hipertenzijom ili normotenzijom. Primarna analiza je pokazala da je 117 (6,5%) sudionika koji su uzimali ramipril i 149 (8,4%) bolesnika na placebo razvilo očitu nefropatiju, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog 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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su 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 ili 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 4 tjedna, ramipril se pokazao neučinkovit u ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je snizio dijastolički krvni tlak pri najvišoj dozi. Obje srednje i visoke doze pokazale su 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 dozi (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.

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

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

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

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

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

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

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

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 više)

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

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ramipril/amlodipin Pliva 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 postižu se unutar jednog sata. Prema mjerenjima u mokraći, apsorpcija iznosi najmanje 56 % i hrana u gastrointestinalnom sustavu značajno ne utječe na apsorpciju ramiprila. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45 %.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazično. Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat ima produljenu terminalnu fazu eliminacije pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi. Nakon ponovljenih doza ramiprila od 5 do 10 mg jedanput na dan, poluvrijeme koncentracija ramiprilata iznosilo je 13 – 17 sati pri čemu je kod primjene nižih doza (1,25 – 2,5 mg) bilo dulje. Ova je razlika povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata.

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 estera 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.

Laktacija

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitan je u 30 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 2 – 16 godina, težine ≥ 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 t.m. *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 mlađih osoba je slično. Klirens amlodipina u starijih bolesnika pokazuje trend smanjenja što rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) i produljenjem poluvremena eliminacije. Povećanje AUC i produljenje poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je očekivano u za tu ispitanu 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 jukstaglomerularnog aparata primijećeno je u pasa i majmuna u dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg t.m./dan štakori, psi i majmuni podnosili

su bez štetnih učinaka. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, zečeva i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva. Fertilitet nije bila poremećena u mužjaka i ženki štakora. Primjena ramiprila u ženki štakora u fetalnom periodu i laktaciji uzrokovala je ireverzibilna oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) u mladunčadi pri dnevnoj dozi od 50 mg/kg ili više. Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nije dalo nikakve znake mutagenih ili genotoksičnih svojstava ramiprila.

Vezano uz amlodipin

Reproduktivna toksičnost:

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

Poremećaj fertiliteta:

Nije bilo učinka na fertilitet štakora koji su tretirani amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene humane doze od 10 mg na osnovi mg/m²).

U drugom ispitivanju gdje su mužjaci štakora tretirani amlodipinbesilatom 30 dana u dozi usporedivoj s humanom dozom na osnovi mg/kg, nađeno je smanjenje folikul stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi kao i smanjenje gustoće sperme broja zrelih spermatida 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 miševu, slično i za štakore dva puta* veće od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovi mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševu, 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
Kalcijev hidrogenfosfat
Kukuruzni škrob, prethodno geliran
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg)

Željezov oksid, crveni (E172)
Titanijski dioksid (E171)
Želatina

Ovojnica kapsule (10 mg /10 mg)

Željezov oksid, žuti (E172)
Željezov oksid, crni (E172)
Željezov oksid, crveni (E172)
Titanijski dioksid (E171)
Želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PA/Aluminij/PVC/Aluminij blisteri.

Veličine pakiranja: 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tvrdih kapsula

Na tržištu se ne moraju 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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

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

Ramipril/amlodipin Pliva 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-023212604

Ramipril/amlodipin Pliva 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-620376275

Ramipril/amlodipin Pliva 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-750926919

Ramipril/amlodipin Pliva 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-994428704

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. ožujka 2018./ 10. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. 6. 2022.