

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Rameam 5 mg/5 mg trde kapsule
Rameam 5 mg/10 mg trde kapsule
Rameam 10 mg/5 mg trde kapsule
Rameam 10 mg/10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg/5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

5 mg/10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

10 mg/5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

10 mg/10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda (kapsula)

5 mg/5 mg trde kapsule:

Telo kapsule je oranžno rjave barve in ima vtisnjeno črno oznako 0505. Pokrovček kapsule je oranžno rjave barve. Vsebina kapsule je bel do skoraj bel prašek z morebitnimi kristalčki. Velikost kapsule št. 2.

5 mg/10 mg trde kapsule:

Telo kapsule je bele do skoraj bele barve in ima vtisnjeno sivo do črno oznako 0510. Pokrovček kapsule je rjavkasto rdeče barve. Vsebina kapsule je bel do skoraj bel prašek z morebitnimi kristalčki. Velikost kapsule št. 0.

10 mg/5 mg trde kapsule:

Telo kapsule je bele do skoraj bele barve in ima vtisnjeno sivo do črno oznako 1005. Pokrovček kapsule je oranžno rjave barve. Vsebina kapsule je bel do skoraj bel prašek z morebitnimi kristalčki. Velikost kapsule št. 0.

10 mg/10 mg trde kapsule:

Telo kapsule je rjavkasto rdeče barve in ima vtisnjeno belo oznako 1010. Pokrovček kapsule je rjavkasto rdeče barve. Vsebina kapsule je bel do skoraj bel prašek z morebitnimi kristalčki. Velikost kapsule št. 0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rameam je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem posameznih učinkovin v enakih odmerkih kot v tem zdravilu, vendar v ločenih tabletah.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen dnevni odmerek je ena kapsula predpisane jakosti.
Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Rameam, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Rameam mora ustrezati odmerkoma posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je treba spremeniti odmerek, je treba titracijo izvesti s posameznima učinkovinama.

Posebne populacije

Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je potrebna previdnost, ker jim lahko primanjkuje tekočine in/ali soli. Spremljati je treba delovanje ledvic in raven kalija v serumu.

Bolniki z okvaro ledvic

Da bi ugotovili optimalni začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic, je treba pri bolniku opraviti titracijo, pri čemer se amlodipin in ramipril uporabita posamezno.

Med zdravljenjem z zdravilom Rameam je treba spremljati delovanje ledvic in raven kalija v serumu. Če se delovanje ledvic poslabša, je treba uporabo zdravila Rameam prekiniti in ga zamenjati z ustrežno prilagojenim odmerkom posameznih učinkovin.

Bolnikom z okvaro ledvic je treba dnevni odmerek ramiprila določiti glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 5.2):

- če je očistek kreatinina ≥ 60 ml/min, začetnega odmerka (2,5 mg/dan) ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek ramiprila je 10 mg.
- če je očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min, začetnega odmerka (2,5 mg/dan) ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek ramiprila je 5 mg.
- če je očistek kreatinina med 10 in 30 ml/min, je začetni odmerek 1,25 mg/dan; največji dnevni odmerek ramiprila je 5 mg.
- Pri hipertenzivnih bolnikih na hemodializi: ramipril se rahlo dializira; začetni odmerek je 1,25 mg/dan in največji dnevni odmerek je 5 mg; zdravilo je treba uporabiti nekaj ur po hemodializi.

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka amlodipina ni treba prilagoditi.

Amlodipin se z dializo ne da odstraniti. Amlodipin dajemo posebej previdno pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Izločanje amlodipina je lahko pri bolnikih z okvaro jeter podaljšano. Za take primere niso določili natančnih priporočil za odmerjanje amlodipina, zato je treba to zdravilo pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom z okvaro jeter je treba zdravljenje z ramiprilom uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg ramiprila.

Pri tem zdravilu odmerki 2,5 mg ramiprila niso možni.

Starejši bolniki

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših bolnikih je priporočljiva uporaba običajnih odmerkov, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Začetni odmerek ramiprila mora biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna, ker obstaja večja možnost neželenih učinkov. Uporaba zdravila Rameam pri zelo starih in slabotnih bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Rameam ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsule je treba jemati peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje. Bolnik jih ne sme žvečiti ali zdrobiti. Ne sme jih jemati z grenivkinim sokom.

4.3 Kontraindikacije

V povezavi z ramiprilom:

- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIIRA) v preteklosti).
- Zunajtelesna zdravljena, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ramipril se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipotenzijo ali hemodinamsko nestabilnimi stanji.
- Sočasna uporaba zdravila Rameam in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Rameam se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

V povezavi z amlodipinom:

- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

V povezavi z ramiprilom/amlodipinom:

- Vse kontraindikacije, ki so povezane z vsako od učinkovin in so navedene zgoraj, veljajo tudi za fiksno kombinacijo ramiprila in amlodipina.
- Preobčutljivost na učinkovini, druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa opozorila, ki so povezana z vsako od učinkovin in so navedena spodaj, veljajo tudi za fiksno kombinacijo ramiprila in amlodipina.

V povezavi z ramiprilom:

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebne populacije

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE, kakršen je ramipril, ali AIIRA, se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo

- Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja možnost akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki zahteva medicinsko spremljanje vključno s spremljanjem krvnega tlaka, je treba pričakovati npr. pri bolnikih s:

- hudo hipertenzijo,
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- hemodinamsko pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke),
- z enostransko stenoza ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico,
- s pomanjkanjem soli, tekočine ali z možnostjo, da bi se pomanjkanje pojavilo (vključno z bolniki, ki jemljejo diuretike),
- cirozo jeter in/ali z ascitesom,
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali pomanjkanje soli (pri bolnikih s srčnim popuščanjem je treba ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s sočasno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostim natančnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

- Prehodno ali trajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu.
- Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije.

V začetnem obdobju zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

Starejši bolniki

Glejte poglavje 4.2.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Operacije

Priporoča se prekinitev zdravljenja z zaviralci ACE en dan pred operacijo.

Spremljanje delovanja ledvic

Pred zdravljenjem in med njim je treba spremljati delovanje ledvic in odmerke ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolnike z okvaro ledvic je treba posebej skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice.

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o angioedemu (glejte poglavje 4.8).

Če pride do angioedema, je treba prenehati jemati ramipril.

Nemudoma je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele potem, ko simptomi popolnoma izginejo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku ramiprila. Zdravljenja z ramiprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo je treba prehodno prenehati jemati ramipril.

Spremljanje elektrolitov: hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so opazili hiperkaliemijo. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiperkaliemije, so bolniki z ledvično insuficienco, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, in drugih zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v plazmi (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev) in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, je priporočljivo redno spremljati vrednost kalija v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje elektrolitov: hiponatriemija

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*) in poznejšo hiponatriemijo so opazili pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ramiprilom. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti natrija v serumu pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo.

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so poročali o nevtropeniji ali agranulocitozi, trombocitopeniji ali anemiji, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljivo je spremljanje bele krvne slike, saj lahko odkrijemo morebitno levkopenijo. Pogostejše spremljanje je priporočljivo na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali sočasno kolagensko boleznijo (npr. z eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami, verjetno zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri hipertenzivni populaciji črne rase.

Kašelj

Med jemanjem zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

V povezavi z amlodipinom:

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila določena. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih z okvaro jeter je lahko potrebno počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V povezavi z ramiprilom:

Kontraindicirane kombinacije

PI_Text035531_2	- Updated:	Page 7 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov. Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Previdnostni ukrepi

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druge učinkovine, ki zvišujejo kalij v plazmi (vključno z AIIRA, takrolimusom, ciklosporinom): Lahko se pojavi hiperkaliemija, zato je treba natančno spremljati vrednosti kalija v krvi. Pri sočasni uporabi ramiprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija ramiprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva.

Ciklosporin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin): Pričakovati je treba večje tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s sočasno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila: Priporočljivo je spremljati krvni tlak.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko spremenijo število krvnih celic: Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Litijeve soli: Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se toksični učinki litija lahko povečajo. Spremljati je treba koncentracijo litija.

Antidiabetična zdravila, vključno z insulinom: Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Priporočljivo je spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina: Pričakovati je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka ramiprila. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje vrednosti koncentracije kalija v krvi.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z amlodipinom:

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Klaritromicin: Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za pojav hipotenzije. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Induktorji CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus: Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Simvastatin: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zaradi učinka posameznih učinkovin tega zdravila na nosečnost in dojenje:

Uporaba zdravila Rameam v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana.

Uporaba zdravila Rameam med dojenjem ni priporočljiva. Odločitev o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma o nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Rameam je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z amlodipinom za mater.

Nosečnost

V povezavi z ramiprilom:

Uporaba zdravila Rameam v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Novorojenčke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

V povezavi z amlodipinom:

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotovljali.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

V povezavi z ramiprilom:

Ker informacij o jemanju ramiprila v obdobju dojenja ni dovolj (glejte poglavje 5.2), njegova uporaba v tem obdobju ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo v obdobju dojenja, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V povezavi z amlodipinom:

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločitev o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma o nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja z amlodipinom je treba sprejeti z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rameam ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kot so omotica, glavobol, utrujenost) lahko oslabijo zmožnost koncentracije in reagiranja. Zato so nevarni v okoliščinah, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev). To se lahko zgodi zlasti na začetku zdravljenja ali po prehodu z drugih zdravil. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med varnostnim profilom ramiprila sta dolgotrajen suh kašelj in reakcije zaradi hipotenzije. Med resnimi neželenimi učinki so možganska kap, miokardni infarkt, angioedem, hiperkaliemija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z amlodipinom, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitanje, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

Pregled neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so po pogostosti razvrščeni v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med zdravljenjem samo z ramiprilom ali amlodipinom:

Organski sistem	Pogostnost	Ramipril	Amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija	
	redki	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov	
	zelo redki		levkocitopenija, trombocitopenija
	neznana pogostnost	odpoved kostnega mozga, pancitopenija,	

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema	zelo redki		alergijske reakcije
	neznana pogostnost	anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, zvišanje protijedrnih protiteles	
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)	
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zvišanje kalija v krvi	
	občasni	anoreksija, zmanjšanje teka	
	zelo redki		hiperglikemija
	neznana pogostnost	znižanje natrija v krvi	
Psihiatrične motnje	občasni	depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z zaspanostjo	depresija, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), nespečnost
	redki	stanje zmedenosti	zmedenost
	neznana pogostnost	motena pozornost	
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica	somnolenca, omotica, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja)
	občasni	vrtočlavliva, parestezije, agevzija, dizgevzija	tremor, motnje v zaznavanju okusa, sinkopa, hipestezija, parestezija
	redki	tremor, motnja ravnotežja	
	zelo redki		hipertonija, periferna nevropatija
	neznana pogostnost	cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija	ekstrapiramidne motnje
Očesne bolezni	občasni	motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	motnje vida (vključno z diplopijo)
	redki	konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni		tinitus
	redki	okvara sluha, tinitus	
Srčne bolezni	pogosti		palpitacije
	občasni	ishemija miokarda, vključno z angino	aritmija (vključno z bradikardijo,

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		pektoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi	ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki		miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	vročinski oblivi
	občasni	vročinski oblivi	hipotenzija
	redki	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	zelo redki		vaskulitis
	neznana pogostnost	Raynaudov pojav	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	dispneja
	občasni	bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, zamašenost nosu	kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija, driska, navzea, bruhanje	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)
	občasni	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuhu, vključno z gastritisom, zaprtje, suha usta	bruhanje, suha usta
	redki	glositis	
	zelo redki		pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
	neznana pogostnost	aftozni stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina	
	redki	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic	
	zelo redki		hepatitis, zlatenica in zvišanje ravni jetrnih encimov *
	neznana pogostnost	akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so bili opisani smrtni	

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		izidi)	
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, zlasti makulopapulozen	
	občasni	angioedem (zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo), srbenje, hiperhidroza	alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem, urtikarija
	redki	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	
	zelo redki	fotosenzibilnostna reakcija	angioedem, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
	neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični spazmi, mialgija	otekanje gležnjev, mišični krči
	občasni	artralgija	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi	motnje uriniranja, nikturija, zvečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida	impotenca, ginekomastija
	neznana pogostnost	ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		edem
	pogosti	bolečina v prsih, utrujenost	utrujenost, astenija
	občasni	pireksija	bolečine v prsih, bolečine, slabo počutje
	redki	astenija	
Preiskave	občasni		zvečanje ali zmanjšanje telesne mase

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju ramiprila/amlodipiona pri ljudeh.

V povezavi z ramiprilom:

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic. Bolnika je treba natančno spremljati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz krvnega obtoka.

V povezavi z amlodipinom:

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanje pri ljudeh je malo.

Simptomi

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravensko dani kalcijev glukonat je lahko koristen pri nevtralizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB07

Ramipril

Mehanizem delovanja

Aktivni presnovek ramiprila, ramiprilat, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriksijsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikininina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikininina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša izločanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (osebah afro-karibskega porekla, po navadi z nizko aktivnostjo renina) v primerjavi z drugimi rasami.

Farmakodinamični učinki

Antihipertenzivne lastnosti:

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Ledvični pretok plazme in hitrost glomerularne filtracije se praviloma ne spremenita klinično pomembno. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitev jemanja ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

Klinična učinkovitost in varnost

Kardiovaskularna preventiva:

Izvedena je bila preventivna, s placebom kontrolirana študija (študija HOPE), v kateri so ramipril dodali standardnemu zdravljenju več kot 9200 bolnikov. Vključeni so bili bolniki z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni bodisi po aterotrombotični kardiovaskularni bolezni (anamneza koronarne bolezni, možganske kapi ali bolezni perifernih žil) bodisi s sladkorno boleznijo in vsaj še enim dodatnim dejavnikom tveganja (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, zvišana vrednost celotnega holesterola, nizka vrednost holesterola HDL ali kajenje).

Študija je pokazala, da ramipril statistično značilno zmanjša incidenco miokardnega infarkta, smrti zaradi kardiovaskularne bolezni in možganske kapi, samih ali v kombinaciji (primarni sestavljeni dogodek).

Preglednica 1. Študija HOPE: Glavni rezultati				
	Ramipril	Placebo	Relativno tveganje (95 % interval zaupanja)	Vrednost p
PI_Text035531_2	- Updated:		Page 16 of 22	

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	%	%		
Vsi bolniki	n = 4.645	n = 4.652		
Primarni kombinirani dogodki	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
Miokardni infarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
Možganska kap	3,4	4,9	0,68(0,56–0,84)	< 0,001
Sekundarne končne točke				
Smrt zaradi katerega koli vzroka	10,4	12,2	0,84(0,75–0,95)	0,005
Potreba po revaskularizaciji	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NZ
Hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Zapleti, povezani s sladkorno boleznijo	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

Študija MICRO-HOPE, vnaprej opredeljena podštudija študije HOPE, je raziskala učinek dodatka 10 mg ramiprila trenutni shemi farmakoterapije v primerjavi s placebom pri 3.577 bolnikih, starih vsaj ≥ 55 let (brez zgornje starostne meje), z večinoma sladkorno boleznijo tipa 2 (in vsaj še enim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja), ki so bili normotenzivni ali hipertenzivni. Primarna analiza je pokazala, da se je razvita nefropatija pojavila pri 117 (6,5 %) sodelujočih, ki so prejeli ramipril, in pri 149 (8,4 %) tistih, ki so dobivali placebo, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 24 %; 95 % Interval zaupanja (IZ) [3–40], $p = 0,027$.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni pomembni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

- 1) Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- 2) Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo z odmerjanjem enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Preskušanje pri zdravljenju za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljena kot zdravila za zdravljenje prvega izbora, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična srčno-žilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Relativno tveganje 0,96, 95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ramipril

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največja koncentracija ramiprila v plazmi je dosežena v eni uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 %. Prisotnost hrane v prebavilih nanj ne vpliva bistveno. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila 45 %. Ramiprilat, ki je edini aktivni presnovek ramiprila, doseže največjo koncentracijo v plazmi od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrti dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

Vezava ramiprila na beljakovine v serumu je približno 73 %, ramiprilata pa približno 56 %.

Biotransformacija

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat ter v diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino in glukuronida ramiprila in ramiprilata.

Izločanje

Presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat dolgo terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi.

Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ledvični očistek ramiprilata pa je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat upočasnjena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz in koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je povečana. Vendar pa se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Dojenje

Enkratni 10 mg odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracijo v **materinem mleku**. **Toda učinek večkratnih** odmerkov ni znan.

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev, vezava na beljakovine v plazmi

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Uporaba pri okvari jeter

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Uporaba pri starejših

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ramipril

Ugotovljeno je, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodavcih in psih.

Študije kronične peroralne uporabe so bile izvedene pri podganah, psih in opicah. Pri 3 živalskih vrstah so odkrili spremembe elektrolitov v plazmi in spremembe krvne slike.

Kot izraz farmakodinamičnega delovanja ramiprila so pri psih in opicah ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerularnega aparata pri dnevni odmerkih od 250 mg/kg/dan. Podgane, psi in opice so dnevne odmerke po 2, 2,5 in 8 mg/kg/dan prenesli brez škodljivih učinkov. Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenih lastnosti. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Uporaba ramiprila pri samicah podgan med fetalnim obdobjem in dojenjem je pri mladičih povzročila ireverzibilno okvaro ledvic (razširitev ledvičnih mehov) v dnevni odmerkih po 50 mg/kg telesne mase ali več.

Obsežno testiranje mutagenosti z uporabo več testnih sistemov ni pokazalo mutagenega ali genotoksičnega delovanja ramiprila. Pri zelo mladih podganah, ki so prejele enkratni odmerek ramiprila, so opazili ireverzibilno poškodbo ledvic.

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti:

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost.

V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost:

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hipromeloza 6cP
predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza,
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

5 mg/5 mg trde kapsule in 10 mg/5 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
želatina
črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), črni železov oksid (E172))

5 mg/10 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
želatina
črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), črni železov oksid (E172))

10 mg/10 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
želatina
belo tiskarsko črnilo (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), titanov dioksid (E171))

1.3.1	Ramipril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al-folija): 30, 50, 60, 90 in 100 trdih kapsul, v škatli.

Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al-folija): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 trda kapsula, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02378/001-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 8. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 9. 2022