

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule
Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule
Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule
Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 5 mg amlodipina (v obliki 6,934 mg amlodipinijevega besilata).

Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 5 mg amlodipina (v obliki 6,934 mg amlodipinijevega besilata).

Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 10 mg amlodipina (v obliki 13,868 mg amlodipinijevega besilata).

Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 10 mg amlodipina (v obliki 13,868 mg amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule

Velikost kapsule št. 3, približna dolžina 15,9 mm, trda želatinska kapsula, telo: svetlo modre barve, kapica: svetlo modre barve, vsebina: bel do skoraj bel prašek ali rahlo zbiti aglomerati.

Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule

Velikost kapsule št. 1, približna dolžina 19,4 mm, trda želatinska kapsula, telo: bele barve, kapica: bele barve, vsebina: bel do skoraj bel prašek ali rahlo zbiti aglomerati.

Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule

Velikost kapsule št. 1, približna dolžina 19,4 mm, trda želatinska kapsula, telo: bele barve, kapica: modre barve, vsebina: bel do skoraj bel prašek ali rahlo zbiti aglomerati.

Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule

Velikost kapsule št. 1, približna dolžina 19,4 mm, trda želatinska kapsula, telo: modre barve, kapica: modre barve, vsebina: bel do skoraj bel prašek ali rahlo zbiti aglomerati.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ramelso je indicirano kot nadomestno zdravljenje bolnikov s hipertenzijo, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo ramiprila in amlodipina, ob hkratnem jemanju enakega odmerka, kot v zdravilu Ramelso, vendar v ločenih zdravilih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je ena kapsula predpisane jakosti.

Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje.

Ce je treba odmerek prilagoditi, je treba določiti režim odmerjanja za vsako posamezno učinkovino, nato pa se lahko preide na zdravilo Ramelso.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je potrebna previdnost, ker se pri njih lahko pojavi pomanjkanje tekočine in/ali soli. Spremljati je treba delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu.

Bolniki z okvaro jeter

Največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg ramiprila. Odmerka ramiprila 2,5 mg s tem zdravilom ni mogoče doseči.

Bolniki z okvaro ledvic

Da bi ugotovili optimalni začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic, je treba bolnikom odmerek prilagoditi posamično, z ločeno titracijo odmerkov ramiprila in amlodipina (za več informacij, glejte SmPC posameznega zdravila).

Bolnikom z okvaro ledvic je treba dnevni odmerek ramiprila določiti glede na očistek kreatinina:

- če je očistek kreatinina ≥ 60 ml/min, se uporaba zdravila Ramelso priporoča samo bolnikom, ki so kot začetni odmerek prejeli 5 mg ramiprila. Največji dnevni odmerek je 10 mg.
- če je očistek kreatinina med 10 ml/min in 60 ml/min ter pri hipertenzivnih bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, se uporaba zdravila Ramelso priporoča samo bolnikom, za katere je bil med titriranjem določen optimalni odmerek ramiprila 5 mg. Največji dnevni odmerek ramiprila je 5 mg. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, je treba zdravilo dati nekaj ur po hemodializi.

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka amlodipina ni treba prilagoditi.

Amlodipina se z dializo ne da odstraniti. Amlodipin je treba uporabiti še posebej previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z zdravilom Ramelso je treba spremljati delovanje ledvic in serumsko koncentracijo kalija. V primeru poslabšanja ledvične funkcije, je treba uporabo zdravila Ramelso prekiniti in ga nadomestiti z ustrezno prilagojenima posameznima učinkovinama.

Starejši

Začetni odmerek ramiprila mora biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna, ker obstaja večja možnost neželenih učinkov. Starejši bolniki lahko prejemajo običajne odmerke amlodipina, vendar je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Ramelso pri zelo starih in slabotnih bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ramelso pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, zato uporaba ni priporočljiva.

Trenutni razpoložljivi podatki za ramipril in amlodipin so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil glede odmerjanja ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Ramelso je treba jemati peroralno, enkrat na dan, vsak dan ob istem času, neodvisno od hrane. Ne jemljite zdravila z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Trdih kapsul ne lomite ali žvečite, jemljite jih z zadostno količino tekočine (npr. vode).

4.3 Kontraindikacije

Povezano z zdravilom Ramelso:

- Preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli zaviralec ACE (zaviralec angiotenzinske konvertaze) ali derivate dihidropiridina ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ramipril

- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v preteklosti).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Ramiprila 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).
- Izventelesno zdravljenje, med katerim 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).
- Pri bolnikih s hipotenzivnimi ali hemodinamsko nestabilnimi stanji.

Sočasna uporaba zdravila Ramelso in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Amlodipin

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ramipril

Posebne skupine bolnikov

Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE, kot je ramipril, ali z antagonisti receptorjev angiotenzina II (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 z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo

- Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja možnost akutnega izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, posebej če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku. Ker se pričakuje pomembna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, je nujen zdravnikov nadzor krvnega tlaka npr. pri bolnikih:
 - s hudo hipertenzijo,
 - z dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
 - s pomembno hemodinamsko motnjo pretoka krvi skozi levi prekat (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke),
 - z enostransko stenozo ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico,
 - s pomanjkanjem soli, tekočine ali z možnostjo, da bi do pomanjkanja prišlo (vključno z bolniki, ki jemljejo diuretike),
 - s cirozo jeter in/ali z ascitesom,
 - po načrtovani veliki operaciji ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

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

- 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

Glejte poglavje 4.2.

Operacije

Priporočljivo je, da dan pred operacijo prekinete zdravljenje z zaviralci ACE, kot je ramipril.

Bolniki z okvaro delovanja jeter

Največji dnevni odmerek ramiprila pri bolnikih z okvaro jeter je 2,5 mg. Odmerka ramiprila 2,5 mg ni mogoče doseči s tem zdravilom.

Spremljanje delovanja ledvic

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

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih zdravljenih z ACE inhibitorji, vključno z ramiprilom, so poročali o angioedemu (glejte poglavje 4.8).

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 zdravila Ramelso. Zdravljenja z zdravilom Ramelso 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 drugimi zaviralci NEP (neprilizin) (npr. racekadotril), zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in z vildagliptinom lahko poveča tveganje za

angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralce ACE, je na začetku uporabe zaviralcev NEP (npr. racekadotril), zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptina potrebna previdnost.

Če pride do angioedema, je treba z jemanjem ramiprila prenehati.

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 ali bruhanjem ali brez njiju).

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 z jemanjem ramiprila prenehati.

Spremljanje elektrolitov: hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so zabeležili hiperkaliemijo. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, bolnikih, ki so stari več kot 70 let, bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo, pri bolnikih s stanji, kot so dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza, pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, in druga zdravila, ki povečujejo koncentracijo kalija v plazmi (npr. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol in antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev), pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, je priporočeno redno kontroliranje koncentracije kalija v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu ter delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje elektrolitov: hiponatriemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z ramiprilom, so opazili sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in poznejšo hiponatriemijo. Pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo je priporočljivo redno spremljanje koncentracije natrija v serumu.

Nevtropenija/agranulocitoza

Tako nevtropenijo ali agranulocitozo, kakor tudi trombocitopenijo in anemijo so zabeležili redko, poročali so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočene so kontrole krvnih celic bele vrste, saj lahko odkrijemo morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočene na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali s sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematozni lupus ali skleroderma) ter med zdravljenjem z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

V primerjavi z drugimi rasami, zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase. Tako kot drugi zaviralci ACE, lahko tudi ramipril manj učinkovito zmanjša 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

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj povzročen z zaviralci ACE.

Bolniki zdravljeni z diuretiki
Glejte poglavje 4.2.

Dvojno zaviranje 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 hkratno 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 pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Amlodipin

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Posebne skupine bolnikov

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 delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočila za odmerjanje niso bila določena. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v manjših odmerkih in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja, kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo 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 delovanja ledvic

Amlodipin se lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi niso povezane s stopnjo okvare ledvic. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ramipril

Kontraindicirane kombinacije

Izventesna 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.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem: Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Previdnostni ukrepi

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 hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. s hipotenzijo, hiperkaliemijo in z zmanjšanim delovanjem ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavje 4.3, 4.4 in 5.1).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki povečujejo kalij v plazmi

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ramiprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo pomembno povečanje kalija v serumu. 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. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zaviralce ACE in trimetoprim ali trimetoprim v fiksni kombinaciji s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano tveganje za pojav hiperkaliemije. Kombinacija ramiprila z zgoraj omenjenimi zdravili zato ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin in takrolimus: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom ali takrolimusom 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 zmanjšajo 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).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramipirila

Priporočeno je kontrolirati krvni tlak.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko vplivajo na 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. Kontrolirati je treba koncentracijo litija.

Antidiabetična zdravila, vključno z inzulinom

Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Priporočeno je kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina

Pričakovati je lahko zmanjšanje antihipertenzivnega učinka ramiprila. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in povečanje koncentracije kalija v krvi.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci NEP (npr. racekadotril), zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) in vildagliptinom lahko poveča tveganje za angioedem. Previdnost je potrebna na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Amlodipin*Vplivi drugih zdravil na amlodipin**Zaviralci CYP3A4*

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

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom, je priporočeno natančno opazovanje bolnikov.

Induktorji CYP3A4

Ob sočasni uporabi 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.

Grenivka ali grenivkin sok

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

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, povezan s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije, se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi na maligno hipertermijo in pri zdravljenju bolnikov z maligno hipertermijo.

*Vplivi amlodipina na druga zdravila**Zdravila z antihipertenzivnimi lastnostmi*

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

Takrolimus

Obstaja tveganje povečanih koncentracij takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje koncentracij takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

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 njegove odmerke.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov amlodipina (10 mg) in simvastatina (80 mg) je privedla do 77 % povečanja izpostavljenosti simvastatinu, v primerjavi s samostojno uporabljenim simvastatinom. Odmerek simvastatina je treba pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, omejiti na 20 mg dnevno.

Atorvastatin, digoksin ali varfarin

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

Zaviralci encima mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih)

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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ramipril

Uporaba ramiprila 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 z alternativnim zdravljenjem.

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 tudi poglavje 5.3 "Predklinični podatki o varnosti"). 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 natančno opazovati glede hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali.

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

Ramipril

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 posebej pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Amlodipin

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, največji 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 upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Amlodipin

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 eni 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 Ramelso ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Nekateri neželeni učinki kot so omotica, glavobol, utrujenost ali slabost, lahko vplivajo na bolnikovo koncentracijo in reakcijski čas. Posledično ti neželeni učinki predstavljajo tveganje v situacijah, ki zahtevajo večjo osredotočenost in budnost, kot je upravljanje vozil ali strojev. To tveganje je še posebej izrazito v začetnih fazah zdravljenja ali pri prehodu iz drugih zdravil. Nekaj ur po prvem odmerku ali ob povečanju odmerka ni priporočljivo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ramipril

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z ramiprilom, so hiperkaliemija, glavobol, omotica, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, izguba zavesti, neproduktiven, dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja, vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija, driska, slabost, bruhanje, izpuščaj, zlasti makulopapulozen, mišični krči, mialgija, bolečine v prsih, utrujenost. Resni neželeni učinki vključujejo agranulocitozo, pancitopenijo, hemolitično anemijo, miokardni infarkt, angioedem, vaskulitis, bronhospazem, akutni pankreatitis, odpoved jeter, akutno odpoved ledvic, hepatitis, eksfoliativni dermatitis, toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem.

Amlodipin

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z amlodipinom, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost. Resni neželeni učinki vključujejo levkopenijo, trombocitopenijo, miokardni infarkt, atrijsko fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo, vaskulitis, akutni pankreatitis, hepatitis, angioedem, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis in Steven-Johnsonov sindrom.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$);
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);
- zelo redki ($< 1/10\,000$);

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Ramipril	Amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija	
	redki	zmanjšanje števila levkocitov (vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo), zmanjšanje števila eritrocitov, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov	
	zelo redki		levkocitopenija, trombocitopenija
	neznana pogostnost	odpoved kostnega mozga, pancitopenija, hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema	zelo redki		alergijske reakcije
	neznana pogostnost	anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, povečana protijedrna protitelesa	
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	povečanje koncentracije kalija v krvi	
	občasni	anoreksija, zmanjšanje teka	
	zelo redki		hiperglikemija
	neznana pogostnost	zmanjšanje koncentracije natrija v krvi	
Psihiatrične bolezni	občasni	depresivno razpoloženje, anksioznost, živčnost, nemir, motnje spanja, vključno z zaspanostjo	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	redki	stanje zmedenosti	zmedenost
	neznana pogostnost	motnje pozornosti	
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotičnost	glavobol, vrtoglavica, somnolenca (še posebej na začetku zdravljenja)
	občasni	vrtoglavica, parestezije, agevzija, dizgevizija	tremor, motnje v zaznavanju okusa,

			omedlevica, hipoesteziya, paresteziya
	redki	tremor, motnja ravnotežja	
	zelo redki		hipertonija, periferna nevropatija
	neznana pogostnost	cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in prehodno možgansko ishemijo, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija	ekstrapiramidalna motnja
Očesne bolezni	pogosti		motnje vida (vključno z diplopijo)
	občasni	motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	
	redki	konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni		tinitus
	redki	okvara sluha, tinitus	
Srčne bolezni	pogosti		palpitacije
	občasni	ishemija miokarda, vključno z angino pektoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki		miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, omedlevica	zardevanje
	občasni	zardevanje	hipotenzija
	redki	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	zelo redki		vaskulitis
	neznana pogostnost	Raynaudov pojav	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	neproductiven dražec kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	dispneja
	občasni	bronhospazem, vključno s poslabšanjem bronhialne astme, zamašenost nosu	kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija,

		trebuha, dispepsija, driska, navzea, bruhanje	spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)
	občasni	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), povečanje aktivnosti pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesja, bolečine v zgornjem delu trebuha, 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	povečanje aktivnosti jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina	
	redki	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic	
	zelo redki		hepatitis*, zlatenica* in povečanje aktivnosti jetrnih encimov*
	neznana pogostnost	akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so bili opisani smrtni 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, sprememba obarvanosti 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, pemfigoidni ali lihenoidni 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, povečanje koncentracije sečnine v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v krvi	motnje uriniranja, nokturija, povečana 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		povečanje ali zmanjšanje telesne mase

* V večini primerov s holestazo.

Ramipril

Pediatrična populacija

Varnost ramiprila so spremljali pri 325 otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 16 let, v dveh kliničnih preskušanjih. Medtem, ko sta narava in resnost neželenih dogodkov podobna, kot pri odraslih, je pri otrocih večja pogostnost:

Tahikardija, zamašenost nosu in rinitis; "pogosti" (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatrični populaciji in "občasni" (tj. $\geq 1/1.000$ do $1/100$) pri odraslih.

Konjunktivitis; "pogosti" (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatrični populaciji in "redki" (tj. $\geq 1/10.000$ do $1/1.000$) pri odraslih.

Tremor in urtikarija; "občasni" (tj. $\geq 1/1000$ do $1/100$) pri pediatrični populaciji in "redki" (tj. $\geq 1/10000$ do $1/1000$) pri odraslih.

Celoten varnostni profil ramiprila pri pediatričnih bolnikih se bistveno ne razlikuje od varnostnega profila pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Ramipril

Simptomi

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic.

Zdravljenje

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.

Amlodipin

Podatki o namernem prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni.

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. Sprožilni dejavniki so lahko zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca.

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 uri po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja ramiprila

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 vazokonstriktorsko snov angiotenzin II ter zavira razgradnjo vazodilatatorja bradikina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikina 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 (osebe afro-karibskega porekla, po navadi z majhno aktivnostjo renina) v primerjavi z drugimi rasami.

Farmakodinamski učinki

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Razmerje med ledvičnim pretokom plazme in hitrostjo glomerularne filtracije se praviloma ne spremeni. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zmanjša krvni tlak v ležečem in stoječem položaju, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Antihipertenzivni učinek posameznega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posameznega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posameznega 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 prekomernega povečanja krvnega tlaka.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih kontroliranih študijah: 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 s prisotnimi znaki okvare 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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno bolezen 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 z 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. O neželenih učinkih in resnih neželenih dogodkih (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so pogosteje poročali v skupini, ki je prejela aliskiren, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 244 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (73 % s primarno hipertenzijo), starih 6-16 let, so bolniki glede na telesno maso prejeli bodisi majhen odmerek, srednje velik odmerek ali velik odmerek ramiprila, da bi dosegli koncentracije ramiprilata v plazmi, ki bi ustrezale odmerkom 1,25 mg, 5 mg in 20 mg pri odraslih. Ob koncu 4 tedenskega obdobja ramipril ni bil učinkovit pri zmanjševanju sistoličnega krvnega tlaka, pri bolnikih, ki so prejeli maksimalni odmerek, pa se je diastolični krvni tlak zmanjšal. Tako srednje velik odmerek, kot velik odmerek ramiprila sta pomembno zmanjšala tako sistolični, kot diastolični krvni tlak pri otrocih s potrjeno hipertenzijo.

Tega učinka niso opazili v 4 tedne trajajoči, randomizirani, dvojno slepi odtegnitveni študiji, v katero je bilo vključenih 218 pediatričnih bolnikov, starih 6-16 let (75 % s primarno hipertenzijo). Diastolični in sistolični krvni tlak sta se nekoliko povečala, vendar nista dosegla izhodiščne vrednosti pri nobenem od preskušanih odmerkov [majhen odmerek (0,625 mg – 2,5 mg), srednje velik odmerek (2,5 mg – 10 mg) ali velik odmerek (5 mg – 20 mg)], glede na telesno maso preiskovancev. V študiji pri vključenih preiskovancih ni bilo linearne povezave med odmerkom ramiprila in učinkom.

Mehanizem delovanja amlodipina

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 srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil.

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega zmanjšanja 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 v koncentraciji 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 od razreda II do IV po NYHA, so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in kliničnimi simptomi.

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 povečanega tveganja za smrtni izid ali do večje 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 stalne odmerke zaviralcev ACE, digitalis in diuretike, amlodipin ni imel 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 infarkta (ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljeni kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg na

dan 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 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 let. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjeno drugo aterosklerotično srčno-žilno bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri glavnem 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], $p = 0,20$.

Pediatrična populacija (otroci stari 6 let in starejši)

V študiji, ki je vključevala 268 otrok v starosti 6-17 let, ki so imeli večinoma sekundarno hipertenzijo, je primerjava 2,5 mg odmerka in 5,0 mg odmerka amlodipina s placebom pokazala, da sta oba odmerka v pomembno večjem obsegu zmanjšala sistolični krvni tlak v primerjavi s placebom. Razlika med tema odmerkoma ni bila statistično pomembna.

Dolgoročnih vplivov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso preučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z amlodipinom v otroštvu na zmanjšanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti v obdobju odraslosti.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ramelso za vse podskupine pediatrične populacije za odobreno indikacijo (za podatke o pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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 iz 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.

Dojenje

Posamičen peroralni odmerek 10 mg ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracijo v materinem mleku. Učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Posebne skupine bolnikov:

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 okvarjeno jetrno funkcijo je pretvorba ramiprila v ramiprilat zapoznena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz, koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov pa je povečana. Vendar pa se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste, pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrska populacija

Farmakokinetični profil ramiprila so raziskovali pri 30 pediatrskih hipertenzivnih bolnikih, starih 2 - 16 let, s telesno maso >10 kg. Po uporabi odmerkov v območju od 0,05 do 0,2 mg/kg, se je ramipril hitro in v velikem deležu presnovil v ramiprilat. Do največjih koncentracij ramiprilata v plazmi je prišlo v 2 - 3 urah. Očistek ramiprilata je bil v izraziti korelaciji z logaritmom telesne mase ($p < 0,01$), kot tudi z odmerkom ($p < 0,001$). Očistek in volumen porazdelitve sta se v vsaki izmed skupin z določenim odmerkom povečevala z naraščajočo starostjo otrok. Odmerek 0,05 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, podobno tisti, ki je pri odraslih dosežena z odmerkom 5 mg. Odmerek 0,2 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, ki je bila večja, kot dosežena pri odraslih z največjim priporočenim odmerkom 10 mg na dan.

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev, vezava na beljakovine v plazmi

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največje koncentracije 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 bolnikih z okvaro jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter, le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju 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 povečanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

Pediatrična populacija

Pri 74 otrocih s hipertenzijo, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov, starih od 6 do 12 let, in 28 bolnikov, starih od 13 do 17 let), ki so amlodipin prejemali v odmerku od 1,25 mg do 20 mg enkrat ali dvakrat na dan, je bila izvedena populacijska študija farmakokinetike. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilen očistek pri peroralni uporabi (CL/F) znašal 22,5 oziroma 27,4 l/h pri otrocih moškega spola ter 16,4 oziroma 21,3 l/h pri otrocih ženskega spola. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ramipril

Ugotovljeno je, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodalcih 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 farmakodinamskega delovanja ramiprila so pri psih in opicah ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerularnega aparata pri dnevni odmerki 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. Pri zelo mladih podganah so po prejemu enega odmerka ramiprila opazili nepovratno okvaro ledvic.

Študije reproduktivnih toksičnih učinkov na podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenih lastnosti.

Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganih 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 odmerki po 50 mg/kg telesne mase ali več.

Obsežno testiranje mutagenosti z uporabo več testnih sistemov ni pokazalo mutagenega ali genotoksičnega delovanja ramiprila.

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

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

Okvara plodnosti

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* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost.

V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili zmanjšano koncentracijo folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje 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 koncentracije 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:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
krospovidon tipa B
glicerildibehenat

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule

Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule

Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule

Ovojnina kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)
indigotin (E 132)

Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule

Ovojnina kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot ALU/OPA/ALU/PVC s po 20, 28, 30, 50, 60, 90 ali 100 trdimi kapsulami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/24/03128/001-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9.10.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2025