

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule
Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, dužine oko 19 mm, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom ružičaste boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, dužine oko 19 mm, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom crvenosmeđe boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, dužine oko 19 mm, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom tamno ružičaste boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula, dužine oko 19 mm, s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom smeđe boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pinmirol indiciran je za liječenje hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istodobnom zasebnom primjenom ramiprila i amlodipina u istim dozama kao u kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine na dan.

Lijek se ne smije koristiti za početno liječenje hipertenzije. Ako je potrebno prilagoditi dozu u bolesnika koji već uzima fiksnu kombinaciju, titracija se provodi primjenom jedno-komponentnih lijekova, a zatim se bolesnik vraća na primjenu fiksne kombinacije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kako bi se pronašla optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, doze se moraju podesiti individualno, pojedinačnom titracijom ramiprila i amlodipina (za detalje vidjeti Sažetke opisa svojstava zasebnih lijekova).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu amlodipina. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom. Amlodipin treba posebno oprezno davati bolesnicima koji su podvrgnuti dijalizi (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega dnevnu dozu ramiprila treba prilagođavati prema vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu ramiprila (2,5 mg/dan); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg

- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu ramiprila (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg

- ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min, početna doza ramiprila je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg

- u hipertenzivnih bolesnika na hemodijalizi: ramipril se slabo uklanja dijalizom; početna doza iznosi 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg; lijek treba uzimati nekoliko sati nakon hemodijalize.

Tijekom liječenja fiksnom kombinacijom ramiprila i amlodipina potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju i razinu kalija u serumu. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije treba prekinuti primjenu ovog lijeka te ga treba zamijeniti odgovarajućim dozama pojedinačnih sastojaka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Maksimalna dnevna doza ramiprila u kombinaciji s amlodipinom je 2,5 mg. Stoga primjena ovog lijeka nije primjerena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

U starijih bolesnika amlodipin se može primjenjivati u uobičajenim dozama, no ipak se preporučuje oprez kod povećanja doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Početna doza ramiprila mora biti niža, a naknadna titracija mora biti postupnija zbog veće vjerojatnosti pojave neželjenih učinaka, posebice u vrlo starih i krhkih bolesnika..

Ne preporučuje se primjena fiksne kombinacije ramiprila i amlodipina u onemoćalih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost primjene i učinkovitost kombinacije ramiprila i amlodipina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek se primjenjuje peroralno. Kapsulu je potrebno progutati cijelu, uz čašu vode. Lijek je potrebno uzimati svakoga dana u isto vrijeme. Budući da hrana ne utječe na ukupnu ekspoziciju ramiprila i amlodipina, lijek se može uzimati neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na ramipril, amlodipin, druge ACE inhibitore, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- istodobna primjena lijeka s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- angioedem u povijesti bolesti (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnim liječenjem ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II).
- izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.).

- izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.).
- hipotenzija, hemodinamički nestabilno stanje, naročito kod zatajivanja srca nakon infarkta miokarda.
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Pinmirolom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez u bolesnika koji se istodobno liječe diureticima jer u takvih bolesnika može postojati deplecija volumena i/ili soli. Potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju i kalij u serumu.

Vezano uz ramipril

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

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

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

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

Trudnoća

ACE inhibitori, kao što je ramipril, ili blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se koristiti za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

Preosjetljivost/angioedem

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

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze Pinmirola. Liječenje Pinmirolom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, liječenje Pinmirolom treba prekinuti te je potrebno odmah uvesti hitnu terapiju. Bolesnike treba držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti na kućnu njegu tek nakon potpunog prestanka simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.). U tih bolesnika javljala se abdominalna bol (s ili bez mučnine i povraćanja).

Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

- *Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron*

U bolesnika s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od izraženog, akutnog pada krvnog tlaka i poremećaja bubrežne funkcije, kao posljedice inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), posebice kada se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daje po prvi put, odnosno kod prvog povećanja doze.

U sljedećih bolesnika može se očekivati visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka:

- bolesnici s teškom hipertenzijom
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- bolesnici s hemodinamički značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve klijetke (primjerice stenoza aortnog ili mitralnog zalistka)
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije i funkcionalnim drugim bubregom
- bolesnici kod kojih postoji ili se može razviti nedostatak soli ili tekućine (uključujući bolesnike na diureticima)
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnici koji trebaju veću operaciju ili tijekom anestezije s lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito, preporuča se popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja terapije (u bolesnika sa srčanim zatajenjem treba, međutim, procijeniti korisnost tih korektivnih radnji s obzirom na rizik od prevelikog povećanja volumena).

- *Bolesnici s prolaznim ili trajnim zatajenjem srca nakon infarkta miokarda*
- *Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*

Inicijalna faza liječenja zahtijeva specijalni medicinski nadzor.

Operativni zahvati

Liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, preporučuje se prekinuti jedan dan prije operacije, kad god je to moguće.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega potrebno je provjeriti prije i tijekom terapije te prilagoditi doziranje, posebice u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.). Postoji rizik od narušavanja funkcije bubrega, posebice u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem ili nakon transplantacije bubrega.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i drugih alergena povećava se s istodobnom primjenom ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije ramiprilom prije desenzibilizacije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i/ili kod bolesnika starijih od 70 godina, s nekontroliranim dijabetesom koji uzimaju nadomjestke kalija (uključujući nadomjestke soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćene vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije.

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su opažene neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a također je prijavljena depresija koštane srži. Preporuča se praćenje diferencijalne krvne slike kako bi se otkrila eventualna leukopenija. Češće praćenje savjetuje se u početnoj fazi liječenja te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, s bolesti vezivnog tkiva (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i u svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu uzrokovati promjene u krvnoj slici (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Rasne razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika negroidne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika negroidne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika negroidne rase.

Kašalj

Prilikom uporabe ACE inhibitora često se javlja kašalj. Karakterističan je suhi, neproduktivni, trajni kašalj koji nestaje tek s prekidom terapije (vidjeti dio 4.8). Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti kao dio diferencijalne dijagnoze kašlja.

Vežano uz amlodipin

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost amlodipina kod hipertenzivne krize.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca potrebno je liječiti uz oprez. U dugoročnoj, placebom kontroliranoj studiji bolesnika sa značajnim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) zabilježena učestalost plućnog edema bila je veća u skupini liječenoj amlodipinom nego u placebo skupini (vidjeti dio 5.1). Blokatori kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, trebaju se koristiti uz oprez u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortalitet.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika potreban je oprez prilikom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Ostale informacije vezane uz pomoćne tvari

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežano uz ramipril

Kontraindicirane kombinacije

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Izvantjelesni postupci liječenja pri kojima krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teške anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih Pinmirolom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se Pinmirol primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija Pinmirola s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu smanjiti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin): treba očekivati povećani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2. za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila: preporučuje se kontrola krvnog tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lijekovi koji mogu utjecati na promjenu krvne slike: povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija te se posljedično može povećati toksični učinak litija. Potrebno je redovito praćenje koncentracije litija.

Antidijabetici, uključujući inzulin: moguće su hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati slabljenje antihipertenzivnog učinka ramiprila. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može povećati rizik od daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije te uzrokovati povećanje koncentracije kalija.

Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin

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

Ciklosporin

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

Heparin

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

Vežano uz amlodipin

Utjecaj drugih lijekova na amlodipin

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

CYP3A4 induktori: Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).

Ne preporučuje se uzimanje grejpa ili soka od grejpa tijekom primjene amlodipina jer se u nekih bolesnika može povećati njegova bioraspoloživost, dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija): u životinja, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni su ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps povezan s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Utjecaj amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na smanjenje krvnoga tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

Takrolimus: postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

Ciklosporin: nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih ispitanika ili u drugim skupinama osim u bolesnika s transplantiranim bubregom u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije ciklosporina (između 0% - 40%). Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji primaju amlodipin te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Mehanički cilj inhibitora rapamicina (mTOR):

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus, i everolimus supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu mTOR inhibitora amlodipin može povećati ekspoziciju mTOR inhibitora.

Simvastatin: istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je

do povećanja izloženosti simvastatinu od 77%, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na najviše 20 mg.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a primjena lijeka je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom.

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

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnica. U ispitivanjima na životinjama pri visokim dozama amlodipina zabilježena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena amlodipina u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnije alternative i ako bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

S obzirom da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostadni (vidjeti dio 5.2.) ramipril se ne preporuča te je poželjno koristiti druge vrste liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene, posebice kad se radi o novorođenčetu ili nedonoščetu.

Amlodipin primijenjen u terapijskim dozama se izlučuje u mlijeko dojilja te se procjenjuje da dojenče može kroz mlijeko primiti 3 do 7% (najviše 15%) doze koju je uzela dojilja. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja amlodipinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog djelovanja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježene su nuspojave povezane s muškom plodnošću (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kombinacija ramiprila i amlodipina može imati mali do umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je vrtoglavica, glavobolja, umor) mogu narušiti sposobnost koncentracije i reakcije u bolesnika. Ovo se pogotovo može dogoditi na početku

liječenja ili prilikom prebacivanja s nekih drugih lijekova. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave kod primjene ramiprila uključuju trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju moždani udar, infarkt miokarda, angioedem, hiperkalijemiju, narušenu funkciju bubrega i jetre, pankreatitis, teške reakcije na koži te neutropeniju/agranulocitozu.

Najučestalije nuspojave tijekom terapije amlodipinom su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila i vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični prikaz učestalosti nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom liječenja ramiprilom i amlodipinom kao jedno-komponentnim lijekom:

Organski sustav	Učestalost	ramipril	amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	eozinofilija	
	rijetko	leukopenija (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), anemija, trombocitopenija, hemoglobinemija	
	vrlo rijetko		leukocitopenija, trombocitopenija
	nepoznato	zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko		alergijske reakcije
	nepoznato	anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela	
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	povišena razina kalija u krvi	
	manje često	anoreksija, inapetencija	
	vrlo rijetko		hiperglikemija
	nepoznato	snižena razina natrija u krvi	
Endokrini poremećaj	nepoznato	sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija, anksioznost, nervoza, agitacija, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju	insomnija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), depresija
	rijetko	konfuzija	konfuzija
	nepoznato	poremećaj pažnje	
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, omaglica	somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije)
	manje često	vertigo, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	rijetko	tremor, poremećaj ravnoteže	
	vrlo rijetko		hipertonija, periferna neuropatija
	nepoznato	cerebralna ishemija, uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke	ekstrapiramidni sindrom ¹

		sposobnosti, osjećaj peckanja, parosmija	
Poremećaji oka	često		poremećaj vida (uključujući diplopiju)
	manje često	smetnje vida, uključujući zamagljen vid	
	rijetko	konjuktivitis	
Poremećaji uha i labirinta	manje često		tinitus
	rijetko	oštećenje sluha, tinitus	
Srčani poremećaji	često		palpitacije
	manje često	ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	aritmija, (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	vrlo rijetko		infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa	naleti crvenila
	manje često	naleti crvenila	hipotenzija
	rijetko	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	vrlo rijetko		vaskulitis
	nepoznato	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	dispneja
	manje često	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu, nazalna kongestija	rinitis, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	često	upala gastro- intestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, dijareja, mučnina, vomitus	bolovi u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući dijareju i konstipaciju),
	manje često	pankreatitis ² , porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem dijelu abdomena, uključujući gastritis, konstipacija, suhoća usta	povraćanje, vomitus, suhoća usta
	rijetko	glositis	
	vrlo rijetko		pankreatitis, gastritis, gingivalna hiperplazija
	nepoznato	aftozni stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči	manje često	povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina	
	rijetko	kolestatski ikterus, oštećenje stanica jetre (hepato-celularno oštećenje)	
	vrlo rijetko		hepatitis, ikterus, povišenje razine jetrenog enzima ³
	nepoznato	akutna insuficijencija jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis ⁴	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, posebice makulo-papularni	
	manje često	angioedem ⁵ , pruritus, hiperhidroza	alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	rijetko	eksfolijativni dermatitis, urtikarija,	

		oniholiza	
	vrlo rijetko	reakcija foto-senzibilnosti	angioedem, eritema, multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, foto-senzibilnost
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršana psorijaza, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem alopecija	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	spazam mišića, mijalgija	otok zglobova, grčevi u mišićima
	manje često	artralgija	artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava	manje često	insuficijencija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, poliurija, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi	poremećaj mokrenja, nokturija, polakisurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	prolazna erektilna disfunkcija, smanjen libido	impotencija, ginekomastija
	nepoznato	ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često		edem
	često	bol u prsištu, umor	umor, astenija
	manje često	pireksija	bol u prsima, bol, slabost
	rijetko	astenija	
Pretrage	manje često		povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase
¹ u izoliranim slučajevima ² u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s uporabom ACE inhibitora ³ najčešće povezan s kolestazom ⁴ u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom ⁵ u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod			

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene ramiprila pratila se u 325 djece i adolescenata, u dobi 2-16 godina u dva klinička ispitivanja. Dok je priroda i ozbiljnost nuspojava slična onima u odraslih, učestalost sljedećih nuspojava je veća u djece:

- tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „manje često“ ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u odraslih.

- konjuktivitis „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskoj populaciji te „rijetko“ ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$) u odraslih

- tremor i urtikarija „manje često“ ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$) u pedijatrijskoj populaciji, a „rijetko“ u odraslih ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Vežano uz ramipril

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega.

Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

Vežano uz amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

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

Terapija

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiracijske funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Lavaža želuca može biti korisna u nekim slučajevima. Primjena aktivnog ugljena neposredno nakon ili unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca.

Kako se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Ramipril

Mehanizam djelovanja

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog

vazodilatatora bradikinina. Smanjena proizvodnja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovodi do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II također stimulira lučenje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u hipertenzivnih bolesnika negroidne rase (hipertenzivna populacija koja najčešće ima nisku koncentraciju renina), nego u bolesnika drugih rasa.

Farmakodinamički učinci

Antihipertenzivna svojstva

Primjena ramiprila uzrokuje izraženo smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema značajnih promjena u protoku plazme kroz bubrege ili brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka u ležećem i stajaćem položaju, bez kompenzacijskog povećanja frekvencije otkucaja srca.

U većine bolesnika, početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje vidljiv 1-2 sata nakon peroralne primjene. Vrhunac učinka jednokratne doze obično se postiže 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimum antihipertenzivnog učinka kontinuiranog liječenja ramiprilom obično je uočljiv nakon 3-4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak održava dugoročnom terapijom u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i pretjeranog povećanja krvnog tlaka.

Zatajenje srca

Uz konvencionalnu terapiju diureticima i opcionalnu terapiju srčanim glikozidima, dokazano je da je ramipril učinkovit u bolesnika s funkcionalnim zatajenjem srca (NYHA II-IV). Lijek je pokazao pozitivne učinke na srčanu hemodinamiku (smanjeni lijevi i desni ventrikularni tlak punjenja, smanjen ukupni periferni vaskularni otpor, povećan udarni volumen srca i poboljšani srčani indeks). Lijek je također utjecao na smanjenje neuroendokrine aktivacije.

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišićne krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

1) Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (engl. afterload) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kisikom.

2) Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost

Ramipril/Amlodipin

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju ATAR učinkovitost fiksne kombinacije ramiprila i

amlodipina ispitana je u usporedbi s monoterapijom amlodipinom u 265 bolesnika (ITT populacija) s esencijalnom hipertenzijom I II stupnja tijekom 18 tjedana. Primarni ishod ispitivanja iz domene djelotvornosti bila je promjena u visini sistoličkog (SBP) i dijastoličkog (DBP) krvnog tlaka u odnosu na inicijalne vrijednosti, mjereno pomoću 24-satnog ambulantnog nadzora te u liječničkoj ordinaciji.

U ITT analizi prosječno [SD] sniženje krvnog tlaka ambulantnim mjerenjem bilo je statistički značajno veće kod kombinacije u odnosu na monoterapiju (SBP -20,21 [1,14] mmHg u usporedbi s -15,31 [1,12] mmHg; DBP -11,61 [0,72] mmHg u usporedbi s -8,42 [0,70] mmHg; oboje P = 0,002). Sniženje krvnog tlaka mjereno u ordinaciji pokazalo je isti trend ali bez statistički značajne razlike između tretmana.

Klinička sigurnost primjene

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili s obo stanja. Ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su numerički učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

U multicentričkoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj s paralelnom skupinom, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji "REIN", cilj je bio procijeniti učinak terapije ramiprilom na smanjenje brzine glomerularne funkcije (eng. GFR) u 352 normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 18-70 godina), koji pate od blage (srednja vrijednost izlučivanja proteina mokraćom > 1 i < 3 g/24 h) ili teške proteinurije (≥ 3 g/24 h), zbog kronične nedijabetičke nefropatije. Obje subpopulacije bile su prospektivno stratificirane.

Glavna analiza bolesnika s najtežom proteinurijom (ispitivanje prerano prekinuto zbog pozitivnog učinka u skupini koja je primala ramipril) pokazala je da je srednja vrijednost mjesečnog smanjenja GFR-a niža u bolesnika koji su primali ramipril, nego u bolesnika na placebo; -0,54 (0,66) naprema -0,88 (1,03) ml/min/mjesecu, p = 0,038. Razlika između skupina je tako iznosila 0,34 [0,03-0,65] mjesečno i oko 4 ml/min/godini; 23,1% bolesnika u skupini koja je primala ramipril postiglo je kombinirani sekundarni ishod studije - udvostručenje početne koncentracije kreatinina u serumu i/ili završnu fazu bolesti bubrega (eng. ESRD, potrebna dijaliza ili transplantacija bubrega) – naprema 45,5% bolesnika u placebo skupini (p = 0,02).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odobrila je izuzeće od obaveze predaje rezultata ispitivanja za kombinaciju ramiprila i amlodipina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u odobrenoj indikaciji (vidjeti dio 4.2).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Biorapoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi dosežu se 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata u plazmi, nakon doziranja uobičajenim dozama ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vežanje na proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog opsežnog vežanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima ramiprilat ima produženu terminalnu fazu eliminacije s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila davanih jednom dnevno poluvijek eliminacije ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Primjena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega smanjeno je u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, a klirens ramiprilata putem bubrega je proporcionalno povezan sa klirensom kreatinina. Oštećenje funkcije bubrega dovodi do povišenih koncentracija ramiprilata u plazmi, koje se smanjuju sporije nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, biotransformacija ramiprila u ramiprilat je usporena zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Dojenje

Primjena jednokratne oralne doze ramiprila nije pokazala mjerljivu prisutnost ramiprila i njegovih metabolita u mlijeku dojilje. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Amlodipin

Apsorpcija i distribucija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira uz vršne razine u krvi postignute između 6 i 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost nakon oralne primjene amlodipina iznosi između 64% i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraćne.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina što rezultira dužim poluvremenom i porastom AUC od približno 40-60 %.

Stariji bolesnici

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi nakon peroralne primjene slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u svezi s time povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluvijek eliminacije. Povećanje površine ispod krivulje i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajavanjem srca bili su prema očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vezano uz ramipril

Nema drugih podataka značajnih za liječnika propisivača izuzev onih već navedenih u drugim dijelovima SmPC-a.

Vezano uz amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljen termin okota, produljene trudove i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženka 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine FSH i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule

celuloza mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrsta A
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5mg/10mg
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Ovojnica kapsule 10 mg/10 mg
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja od 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98 i 100 tvrdih kapsula u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji. Sva pakiranja ne moraju biti prisutna na tržištu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austrija

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

Pinmirol 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-700051702
Pinmirol 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-694862571
Pinmirol 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-156765293
Pinmirol 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-015536210

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. srpnja 2023.