

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Rameam 5 mg/5 mg tvrde kapsule  
Rameam 5 mg/10 mg tvrde kapsule  
Rameam 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Rameam 10 mg/10 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### 5 mg/5 mg tvrde kapsule:

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

#### 5 mg/10 mg tvrde kapsule:

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

#### 10 mg/5 mg tvrde kapsule:

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

#### 10 mg/10 mg tvrde kapsule:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda (kapsula)

#### 5 mg/5 mg tvrde kapsule:

Tijelo kapsule je narančasto smeđe boje s otisnutom crnom oznakom 0505. Kapica kapsule je narančasto smeđe boje. Sadržaj kapsule je bijeli do gotovo bijeli prašak s mogućim kristalima. Veličina kapsule je broj 2.

#### 5 mg/10 mg tvrde kapsule:

Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje s otisnutom sivom do crnom oznakom 0510. Kapica kapsule je smečkasto crvene boje. Sadržaj kapsule je bijeli do gotovo bijeli prašak s mogućim kristalima. Veličina kapsule je broj 0.

#### 10 mg/5 mg tvrde kapsule:

Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje s otisnutom sivom do crnom oznakom 1005. Kapica kapsule je narančasto smeđe boje. Sadržaj kapsule je bijeli do gotovo bijeli prašak s mogućim kristalima. Veličina kapsule je broj 0.

#### 10 mg/10 mg tvrde kapsule:

Tijelo kapsule je smečkasto crvene boje s otisnutom bijelom oznakom 1010. Kapica kapsule je smečkasto crvene boje. Sadržaj kapsule je bijeli do gotovo bijeli prašak s mogućim kristalima. Veličina kapsule je broj 0.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Rameam je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinih pripravaka, sa istim dozama kao u

kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula odgovarajuće jačine. Kombinacija u fiksnoj dozi nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Prije prelaska na Rameam bolesnici trebaju biti pod kontrolom na stabilnim dozama monokomponenti uzetih u isto vrijeme. Doza Rameama mora se bazirati na dozama pojedinih komponenata kombinacije u vrijeme prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja, mora se provesti individualnom titracijom pojedinih komponenti.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici koji se liječe diureticima*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

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

Tijekom terapije Rameam kapsulama potrebno je pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega, mora se prekinuti primjena Rameama i zamijeniti s pojedinačnim komponentama u odgovarajuće prilagođenim dozama.

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

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

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

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U slučaju oštećenja funkcije jetre, može se produljiti eliminacija amlodipina. Točne upute za doziranje vezane uz amlodipin nisu utvrđene; stoga se lijek mora primjenjivati s posebnim oprezom u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, liječenje ramiprilom treba započeti samo pod pažljivim liječničkim nadzorom, a maksimalna dnevna doza je 2,5 mg ramiprila. Doze ramiprila od 2,5 mg nisu moguće s ovim lijekom.

### Stariji bolesnici

U starijih osoba mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina, ipak, preporučuje se oprez kod povećanja doze (vidjeti dio 5.2).

Početne doze ramiprila moraju biti niže, a titracija doze nakon toga mora biti sporija zbog veće mogućnosti pojave nuspojava. Primjena Rameama ne preporučuje se u vrlo starih i slabih bolesnika.

### Pedijatrijska populacija

Primjena Rameama ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Kapsule treba uzeti svaki dan jedanput na dan u isto vrijeme sa ili bez hrane. Kapsula se ne smije žvakati ili lomiti. Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa.

## **4.3 Kontraindikacije**

### Vežano uz ramipril:

- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili tijekom prijašnjeg liječenja ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II)
- ekstrakorporalna liječenja gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja (vidjeti dio 4.5)
- signifikantna obostrana stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije solitarnog bubrega
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- ramipril se ne smije primjenjivati u hipotenzivnih ili hemodinamski nestabilnih bolesnika
- istodobna primjena lijeka Rameam s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lijekom Rameam ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

### Vežano uz amlodipin:

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

### Vežano uz kombinaciju ramipril/amlodipin:

- sve kontraindikacije vezane uz svaku navedenu monokomponentu primjenjuju se i na fiksnu kombinaciju ramiprila/amlodipina
- preosjetljivost na djelatne tvari, druge ACE inhibitore, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Sva upozorenja vezana uz svaku navedenu monokomponentu primjenjuju se i na fiksnu kombinaciju ramiprila/amlodipina.

### Vežano uz ramipril:

### Posebne populacije

### Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započinjati liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili antagonistima angiotenzina II. Ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom/antagonistom angiotenzina II ne smatra presudnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ako je utvrđena trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, ako je potrebno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

#### Bolesnici s posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sustavom

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

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

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

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

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

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena 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.

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

#### Starije osobe

Vidjeti dio 4.2.

#### Kirurški zahvat

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

### Praćenje funkcije bubrega

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

### Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena ramiprila.

Mora se smjesta primijeniti hitno liječenje. Bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i tek nakon potpunog nestanka svih simptoma bolesnika se može poslati na kućnu njegu.

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

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

### Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

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

### Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

U nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril, opažena je hiperkalemija. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj hiperkalemije su bolesnici sa zatajenjem bubrega, dob (>70 godina), neliječeni dijabetes, bolesnici koji uzimaju nadomjeske soli kalija, diuretike koji čuvaju kalij ili druge lijekove koji povećavaju kalij u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora) ili stanja kao što su dehidracija, akutno srčano zatajenje, metabolička acidoza. Ako se istovremena primjena ramiprila s nekim od gore navedenih tvari smatra prikladnom, preporučuje se redovito praćenje kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

### Praćenje elektrolita: Hiponatremija

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

### Neutropenija/agranulocitoza

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

### Etničke razlike

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

### Kašalj

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

### Vežano uz amlodipin:

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

### *Bolesnici sa zatajenjem srca*

Bolesnike sa zatajenjem srca treba oprezno liječiti. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), zabilježena je veća incidencija plućnog edema u skupini bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih bolesti i smrtnost.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

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

### *Stariji bolesnici*

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

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Vežano uz ramipril:

#### Kombinacije koje su kontraindicirane

Ekstrakorporalno liječenje gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim "high-flux" membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteinom male gustoće s dekstran sulfatom, kontraindicirana su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje potrebno, nužno je razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili primjenu druge vrste antihipertenzivnog lijeka. Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Opres kod primjene

*Nadomjesci soli kalija, heparin, diuretici koji čuvaju kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, takrolimus, ciklosporin):* Potrebno je pažljivo pratiti kalij u serumu zbog moguće pojave hiperkalemije.

Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje.

#### *Ciklosporin*

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

#### *Heparin*

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

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

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzin II receptora ili aliskirenom*

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

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

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

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

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

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

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

#### Vezano uz amlodipin:

##### *Učinci drugih lijekova na amlodipin*

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

*Klaritromicin:* Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se

amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

*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*).

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

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

#### *Učinci amlodipina na druge lijekove*

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

*Takrolimus:* Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno razumljiv. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva paćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

*Inhibitori ciljne molekule rapamicina (engl. mechanistic target of rapamycin, mTOR):* Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

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

*Simvastatin:* Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

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

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

S obzirom na učinke pojedinih komponenti u ovom kombiniranom lijeku na trudnoću i dojenje:

Primjena lijeka Rameam se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće i kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka Rameam se ne preporučuje tijekom dojenja. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja lijekom Rameam treba donijeti uzimajući u obzir dobit dojenja djeteta te dobit liječenja majke amlodipinom.



## Trudnoća

### Vežano uz ramipril:

Primjena lijeka Rameam se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4) i kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci vezani uz rizik teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu konkluzivni; međutim, mali se rizik ne može isključiti. Ukoliko nastavak liječenja ACE inhibitorom nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju koristiti zamjensko antihipertenzivno liječenje čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kad se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i ako je potrebno, započeti zamjensko liječenje.

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

### Vežano uz amlodipin:

Sigurnost primjene amlodipina u humanoj trudnoći nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama primijećena je reproduktivna toksičnost pri korištenju visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Primjena amlodipina u trudnoći preporučuje se samo ako nema sigurnijeg zamjenskog lijeka i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

## Dojenje

### Vežano uz ramipril:

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

### Vežano uz amlodipin:

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3–7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o nastavku dojenja/prekidu dojenja ili nastavku liječenja/prekidu liječenja amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja djeteta te dobrobit liječenja majke amlodipinom.

## Plodnost

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

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

Rameam može imati manji ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilom te rada sa

strojevima. Neke nuspojave (npr. simptomi sniženja krvnog tlaka kao što su omaglica, glavobolja, umor) mogu umanjiti sposobnost koncentracije i reagiranja bolesnika te tako predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti od izuzetne važnosti (npr. upravljanje vozilom ili rad sa strojem). To se može dogoditi posebno na početku liječenja ili prilikom prelaska s druge terapije. Oprez se preporučuje osobito na početku liječenja.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila uključuje ustrajan suhi kašalj i reakcije zbog hipotenzije. Ozbiljne nuspojave uključuju moždani udar, infarkt miokarda, angioedem, hiperkalemiju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja amlodipinom su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, naleti vrućine, bolovi u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

##### Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava je navedena prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeće nuspojave su zabilježene tijekom liječenja ramiprilom i amlodipinom zasebno.

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	eozinofilija	
	Rijetko	smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita	
	Vrlo rijetko		leukocitopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko		alergijske reakcije
	Nepoznato	anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	
Endokrini poremećaji	Nepoznato	sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	povećanje kalija u krvi	
	Manje često	anoreksija, smanjenje teka	
	Vrlo rijetko		hiperglikemija
	Nepoznato	smanjenje natrija u krvi	
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	depresivno raspoloženje, anksioznost, živčanost, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Rijetko	konfuzno stanje	konfuzija

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
	Nepoznato	poremećaj pažnje	
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja, omaglica	somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja)
	Manje često	vertigo, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Rijetko	tremor, poremećaj ravnoteže	
	Vrlo rijetko		hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	cerebralna ishemija, uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, osjećaj peckanja, parozmija	ekstrapiramidni poremećaj
Poremećaji oka	Manje često	smetnje vida, uključujući zamućen vid	smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Rijetko	konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta	Manje često		tinitus
	Rijetko	poremećaj 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	ortostatska hipotenzija, hipotenzija, sinkopa	navale vrućine
	Manje često	navale vrućine	hipotenzija
	Rijetko	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Vrlo rijetko		vaskulitis
	Nepoznato	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Često	neproduktivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispneja	dispneja
	Manje često	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)
	Manje često	pankreatitis (kod primjene ACE inhibitora iznimno rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom), porast enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis,	povraćanje, suha usta

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
		opstipacija, suha usta	
	Rijetko	glositis	
	Vrlo rijetko		pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
	Nepoznato	aftozni stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	
	Rijetko	kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje	
	Vrlo rijetko		hepatitis, žutica, porast vrijednosti jetrenih enzima*
	Nepoznato	akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je iznimno rijedak)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, posebice makulopapularni	
	Manje često	angioedem; iznimno rijetko opstrukcija dišnih putova zbog angioedema može imati smrtni ishod; pruritis, hiperhidroza	alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem, urtikarija
	Rijetko	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	
	Vrlo rijetko	fotoosjetljivost	angioedem, eritema, multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzitivnost
	Nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	mišićni spazam, mialgija	otok gležnja, grčevi u mišićima
	Manje često	artralgija	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećanje ureje u krvi, povećanje kreatinina u krvi	poremećaji mokrenja, nikturija, često mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i	Manje često	prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	impotencija, ginekomastija

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
dojki	Nepoznato	ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često		edem
	Često	bol u prsima, umor	umor, astenija
	Manje često	pireksija	bol u prsima, bol, opća slabost
	Rijetko	astenija	
Pretrage	Manje često		porast ili smanjenje tjelesne težine

\*najčešće povezani s kolestazom

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

#### **4.9 Predoziranje**

Nema informacija o predoziranju ramiprilom/amlodipinom u ljudi.

##### Vežano uz ramipril:

Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati izrazitu perifernu vazodilataciju (s izrazitom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksikaciju (ispiranje želuca, primjenu adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti uključujući primjenu alfa-1-adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila slabo se odstranjuje hemodijalizom iz sistemske cirkulacije.

##### Vežano uz amlodipin:

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

##### *Simptomi*

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

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

##### *Liječenje*

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

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

U nekim slučajevima ispiranje želuca moglo bi biti korisno. U zdravih dobrovoljaca primjena

aktiviranog ugljena do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina smanjila je apsorpciju amlodipina. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala

ATK oznaka: C09BB07

#### Ramipril

##### Mehanizam djelovanja

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

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

##### *Farmakodinamički učinci*

##### *Antihipertenzivna svojstva:*

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

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

Maksimalni antihipertenzivni učinak u nastavku liječenja ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da antihipertenzivni učinak tijekom dugoročne terapije traje 2 godine.

Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje brzi i pretjerani ponovni porast krvnog tlaka.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

##### *Kardiovaskularna prevencija:*

Provedena je preventivska placebo kontrolirana studija (HOPE studija), u kojoj je ramipril dodan standardnoj terapiji, na više od 9200 bolesnika. U studiju su uključeni bolesnici s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, povezanih s aterotrombotskim kardiovaskularnim bolestima (koronarna srčana bolest, moždani udar ili periferna vaskularna bolest u anamnezi) ili dijabetesom s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentirana mikroalbuminurija, hipertenzija, povećana razina ukupnog kolesterola, snižena razina HDL-kolesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da ramipril statistički značajno smanjuje incidenciju infarkta miokarda, kardiovaskularne smrti i moždanog udara, pojedinačno ili u kombinaciji (primarni kombinirani događaji).

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

Tijekom kliničke studije MICRO-HOPE, unaprijed definirane podstudije studije HOPE, proučavan je učinak dodavanja 10 mg ramiprila trenutnoj farmakoterapiji u usporedbi s placebom, na 3577 bolesnika, u dobi od najmanje 55 godina (bez gornje dobne granice), s pretežno dijabetesom tipa 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), s hipertenzijom ili normotenzijom. Primarna analiza pokazala je da je 117 (6,5%) sudionika koji su uzimali ramipril i 149 (8,4%) bolesnika na placebo razvilo očitu nefropatiju, što odgovara vrijednosti RRR od 24%; 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *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 hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

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

## Amlodipin

### Mehanizam djelovanja

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

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

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

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

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

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

### Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje u smislu podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajivanjem srca.

U nastavku dugotrajnog placebom kontroliranog ispitivanja (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

### Liječenje za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije u usporedbi s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest srca (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%).



Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98 95% CI (granice pouzdanosti, 0,90-1,07),  $p=0,65$ . Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajivanja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske skupine. RR 0,96 95% CI (0,89-1,02)  $p=0,20$ .

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Ramipril

#### *Apsorpcija*

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema mjerenjima u urinu, apsorpcija iznosi najmanje 56% i hrana u gastrointestinalnom sustavu značajno ne utječe na apsorpciju ramiprila. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, postižu se 2-4 sata nakon primjene ramiprila. Stanje stabilne ravnoteže koncentracija ramiprilata u plazmi kod doziranja jedanput na dan uobičajenim dozama ramiprila postižu se oko četvrtog dana liječenja.

#### *Distribucija*

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

#### *Biotransformacija*

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

#### *Eliminacija*

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

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)*

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje ramiprilata je smanjeno, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi, koje se sporije smanjuju nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2)*

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je produljen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza pri čemu su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika bile povećane. Ipak, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu se razlikovale od onih s normalnom funkcijom jetre.

#### *Laktacija*

Jednokratna oralna doza od 10 mg ramiprila nije pokazala mjerljivu prisutnost ramiprila u majčinom mlijeku. Ipak, učinak kod višekratnog doziranja nije poznat.

## Amlodipin

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

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen raspodjele je 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 poluživot izlučivanja 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 urina.

### *Primjena kod oštećenja 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 duljim poluvremenom i porastom AUC od približno 40-60%.

### *Primjena u starijih osoba*

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mladih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u vezi s time povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja površine ispod krivulje i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajavanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Ramipril

Oralna primjena ramiprila nije pokazala znakove akutne toksičnosti u glodavaca i pasa.

Kliničke studije kronične oralne primjene provedene su na štakorima, psima i majmunima. Kod sve tri vrste otkrivene su naznake poremećaja elektrolita u plazmi i promjene krvne slike.

Kao posljedica farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, primijećeno je izraženo povećanje jukstaglomerularnog aparata u pasa i majmuna, uz dnevne doze od 250 mg/kg/d. Štakori, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2 (štakori), 2,5 (psi) i 8 (majmuni) mg/kg/d, bez štetnih učinaka. Kliničke studije reproduktivne toksičnosti ramiprila na štakorima, kunićima i majmunima nisu otkrile bilo kakva teratogena svojstva.

Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora.

Primjena ramiprila u ženki štakora tijekom fetalnog perioda i tijekom perioda laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (dilatacija bubrežnog pelvisa) u mladunčadi, pri dnevnim dozama od 50 mg/kg tjelesne težine ili višim.

Ekstenzivna ispitivanja mutagenosti, uz korištenje nekoliko sustava testova, nisu otkrila da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva. Prilikom primjene jednokratne doze ramiprila primijećeno je ireverzibilno oštećenje bubrega u vrlo mladih štakora.

### 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/m<sup>2</sup>).

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 spermatida i Sertolijevih stanica.

### *Kancerogeneza, mutageneza:*

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, slično kao i za štakore dva puta\* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

\*Na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

hipromeloza 6cP  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat (E470b)

#### Ovojnica kapsule

*5 mg/5 mg tvrde kapsule i 10 mg/5 mg tvrde kapsule*

titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)  
želatina  
crna tinta za ispis (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), crni željezov oksid (E172))

*5 mg/10 mg tvrde kapsule*

titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
želatina  
crna tinta za ispis (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), crni željezov oksid (E172))

*10 mg/10 mg tvrde kapsule*

titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
želatina  
bijela tinta za ispis (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), titanijev dioksid (E171))

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al folija): 30, 50, 60, 90 i 100 tvrdih kapsula, u kutiji.

Blister djeljiv na jedinične doze (OPA/Al/PVC//Al folija): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tvrda kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

Rameam 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-128016330

Rameam 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-459256324

Rameam 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-232568101

Rameam 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-830032291

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

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2017.

Datum obnove odobrenja: 04. veljače 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08.09.2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).