

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ramelso 2,5 mg/5 mg trde kapsule  
Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule  
Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule  
Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule  
Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ramelso 2,5 mg/5 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 2,5 mg ramiprila in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.

Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 5 mg ramiprila in 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.

Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 5 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.

Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule: ena kapsula vsebuje 10 mg ramiprila in 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Ramelso 2,5 mg/5 mg trde kapsule: trde želatinske kapsule, velikosti približno 19,4 mm, kapica: neprozorne, svetlo rožnate barve, telo: neprozorne, bele barve. Vsebina kapsul: bel do skoraj bel prašek.

Ramelso 5 mg/5 mg trde kapsule: trde želatinske kapsule, velikosti približno 19,4 mm, kapica: neprozorne, rožnate barve, telo: neprozorne, bele barve. Vsebina kapsul: bel do skoraj bel prašek.

Ramelso 5 mg/10 mg trde kapsule: trde želatinske kapsule, velikosti približno 19,4 mm, kapica: neprozorne rdeče-rjave barve, telo: neprozorne, bele barve. Vsebina kapsul: bel do skoraj bel prašek.

Ramelso 10 mg/5 mg trde kapsule: trde želatinske kapsule, velikosti približno 19,4 mm, kapica: neprozorne, temno rožnate barve, telo: neprozorne, bele barve. Vsebina kapsul: bel do skoraj bel prašek.

Ramelso 10 mg/10 mg trde kapsule: trde želatinske kapsule, velikosti približno 19,4 mm, kapica: neprozorne, rjave barve, telo: neprozorne, bele barve. Vsebina kapsul: bel do skoraj bel prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Ramelso je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo ramiprila in amlodipina v odmerkih, z isto kombinacijo jakosti, kot v zdravilu Ramelso.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zdravila Ramelso se ne sme uporabljati za začetek zdravljenja hipertenzije. Odmerek vsake od učinkovin je treba določiti individualno glede na značilnosti bolnika in urejenost krvnega tlaka.

Če je treba odmerek prilagoditi, je treba določiti režim odmerjanja za posameznega bolnika in najprej za vsako posamezno sestavino (ramipril in amlodipin), in ko je le-ta določen, se lahko preide na zdravilo Ramelso.

Priporočeni odmerek je ena kapsula dnevno. Najvišji dnevni odmerek je ena kapsula 10 mg/10 mg.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki*

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

#### *Okvara jeter*

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

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

#### *Okvara ledvic*

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

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

- če je očistek kreatinina  $\geq 60$  ml/min, začetnega odmerka ni treba prilagoditi; največji dnevni odmerek je 10 mg.
- če je očistek kreatinina  $< 60$  ml/min in pri hipertenzivnih bolnikih na hemodializi, se uporaba zdravila Ramelso priporoča samo bolnikom, za katere je bil med titriranjem določen optimalni odmerek ramiprila 2,5 mg ali 5 mg. Najvišji dnevni odmerek ramiprila je 5 mg. Pri bolnikih na hemodializi je treba zdravilo dati nekaj ur po hemodializi.

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka amlodipina ni treba prilagoditi. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti. Amlodipin je treba uporabiti še posebej previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo.

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

#### *Starejši*

Starejši bolniki lahko prejemajo običajne odmerke amlodipina, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

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

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Ramelso pri otrocih ni na voljo. Trenutni razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1, 5.2 in 5.3, vendar priporočil glede odmerjanja ni mogoče podati.

Način uporabe

Zdravilo Ramelso je treba jemati peroralno, enkrat na dan, vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na ramipril, amlodipin, kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), derivate dihidropiridina ali za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ramipril

- Sočasna uporaba zdravila Ramelso in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Ramiprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatskega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v preteklosti).
- Izvantelesno zdravljenje, med katerim pride kri v stik z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Pri bolnikih s hipotenzivnimi ali hemodinamsko nestabilnimi stanji.

Amlodipin

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**Ramipril*Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)*

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

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Posebne skupine bolnikov*Nosečnost*

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

*Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo*

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

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati in zato nujen zdravnikov nadzor krvnega tlaka npr. pri bolnikih s:

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

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

- Prehodno ali trajno srčno popuščanje po miokardnem infarktu.
- Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije  
V začetnem obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

#### *Starejši*

Glejte poglavje 4.2.

#### *Operacije*

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

#### *Spremljanje delovanja ledvic*

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

#### *Preobčutljivost/angioedem*

Poročali so o angioedemu pri bolnikih zdravljenih z ACE inhibitorji vključno z ramiprilom (glejte poglavje 4.8).

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptinom lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Če pride do angioedema, je treba prenehati jemati ramipril.

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

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

#### *Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo*

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

#### *Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija*

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

#### *Spremljanje elektrolitov: Hiponatriemija*

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) in poznejšo hiponatriemijo so opazili pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z ramiprilom. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti natrija v serumu pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo.

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo kakor tudi trombocitopenijo in anemijo, poročali so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočene so kontrole belih krvnih teles, saj lahko odkrijemo morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočene na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali sočasno kolagensko boleznijo (npr. z eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### *Etnične razlike*

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

#### *Kašelj*

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

#### Amlodipin

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki s srčnim popuščanjem*

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

srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

#### *Bolniki z okvaro delovanja jeter*

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

#### *Starejši bolniki*

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

#### *Posebno opozorilo glede pomožnih snovi*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Ramipril

##### *Kontraindicirane kombinacije*

Izventesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

##### *Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem*

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

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

##### *Previdnostni ukrepi*

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

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ramiprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi ramiprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zaviralce ACE in trimetoprim ali trimetoprim v fiksni kombinaciji s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano tveganje za pojav hiperkaliemije.

Zato kombinacija ramiprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

##### *Ciklosporin in takrolimus:*

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

**Heparin:**

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

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):

Pričakovati je treba večje tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

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

Priporočeno je kontrolirati krvni tlak.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko spremenijo število krvnih celic:

Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

**Litijske soli:**

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se toksični učinki litija lahko povečajo. Kontrolirati je treba koncentracijo litija.

**Antidiabetična zdravila, vključno z inzulinom:**

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

**Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina:**

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

**Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:**

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

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

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših.

Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočeno, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

**Induktorji CYP3A4:**

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

**Grenivka ali grenivkin sok:**

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

Dantrolen (infuzija):

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

*Vplivi amlodipina na druga zdravila*

Zdravila z antihipertenzivnimi lastnostmi: Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Učinki posameznih učinkovin v tej kombinaciji zdravila na nosečnost in dojenje:

Uporaba zdravila Ramelso ni priporočena v prvem trimesečju nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana.

Uporaba zdravila Ramelso ni priporočena med dojenjem. Odločitev o nadaljevanju/prekinitvi dojenja oziroma o nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ramelso je treba sprejeti ob upoštevanju dejavnikov prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z amlodipinom za mater.

*Nosečnost*

Ramipril

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

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



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

### Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali.

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

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

### *Dojenje*

### Ramipril

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

### Amlodipin

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

### *Plodnost*

### Amlodipin

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Ramelso ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavijo omotica, glavobol, utrujenost ali slabost, lahko to poslabša njihovo sposobnost reagiranja. Previdnost je priporočljiva zlasti na začetku zdravljenja.

## **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

### Ramipril

Varnostni profil ramiprila vključuje dolgotrajen suh kašelj in reakcije zaradi hipotenzije. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem, hiperkaliemija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Amlodipin

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

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

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

Med zdravljenjem z ramiprilom in amlodipinom kot samostojnima učinkovinama so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

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

	zelo redki		hipertonija, periferna nevropatija
	neznana	cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in prehodno možgansko ishemijo, okvara psihomotoričnih sposobnosti, pekoč občutek, parozmija	ekstrapiramidalna motnja
Očesne bolezni	pogosti		motnje vida (vključno z diplopijo)
	občasni	motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	
	redki	konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni		tinitus
	redki	okvara sluha, tinitus	
Srčne bolezni	pogosti		palpitacije
	občasni	ishemija miokarda, vključno z angino pectoris ali miokardnim infarktom, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki		miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	vročinski oblivi
	občasni	zardevanje	hipotenzija
	redki	žilna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	zelo redki		vaskulitis
	neznana	Raynaudov pojav	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	neproduktiven dražeč kašelj, bronhitis, sinuzitis, dispneja	dispneja
	občasni	bronhospazem, vključno s poslabšanjem bronhialne astme, zamašenost nosu	kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija, driska, navzea, bruhanje	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem),
	občasni	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, bolečine v zgornjem delu trebuha, vključno z gastritisom, zaprtje, suha usta	bruhanje, suha usta

	redki	glositis	
	zelo redki		pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
	neznana	aftozni stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina,	
	redki	holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic	
	zelo redki		hepatitis, zlatenica in zvišanje ravni jetrnih encimov*
	neznana	akutna odpoved jeter, holestatski ali citolitični hepatitis (zelo izjemoma so bili opisani smrtni izid	
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, zlasti makulopapulozen	
	občasni	angioedem (zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo), srbenje, hiperhidroza	alopecija, purpura, sprememba obarvanosti kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem, urtikarija
	redki	eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza,	
	zelo redki	fotosenzibilnostna reakcija	angioedem, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
	neznana	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, psoriaziformni dermatitis, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, alopecija	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični spazmi, mialgija	otekanje gležnjev, mišični krči
	občasni	artralgija	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, poslabšanje obstoječe proteinurije, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi	motnje uriniranja, nikturija, zvečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	prehodna erektilna impotenca, zmanjšanje libida	impotenca, ginekomastija

	neznana	ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		edem
	pogosti	bolečina v prsih, utrujenost	utrujenost, astenija
	občasni	pireksija	bolečine v prsih, bolečine, slabo počutje
	redki	astenija	
Preiskave	občasni		zvečanje ali zmanjšanje telesne mase

\* v večini primerov s holestazo

### Ramipril

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

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

Konjunktivitis "pogosti" (npr.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) pri pediatrični in "redki" (to je  $\geq 1/10.000$  do  $1/1.000$ ) pri odraslih.

Tremor in urtikarija "občasni" (to je  $\geq 1/1.000$  do  $1/100$ ) pri pediatrični in "redki" (tj.  $\geq 1/10.000$  do  $1/1.000$ ) pri odraslih.

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

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Ramipril

#### *Simptomi*

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

#### *Zdravljenje*

Bolnika je treba natančno kontrolirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz krvnega obtoka.

### Amlodipin

Podatki o namernem prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni.

#### *Simptomi*

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

### Zdravljenje

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalov, oznaka: C09 BB07

#### *Mehanizem delovanja ramiprila*

Aktivni presnovek ramiprila, ramiprilat, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriktorsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikininina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikininina povzročita vazodilatacijo. Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša izločanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (osebah afro-karibskega porekla, po navadi z nizko aktivnostjo renina) v primerjavi z drugimi rasami.

#### *Farmakodinamski učinki*

##### *Antihipertenzivne lastnosti:*

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Razmerje med ledvičnim pretokom plazme in hitrostjo glomerularne filtracije se praviloma ne spremeni klinično pomembno. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur. Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

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

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

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

#### Pediatrična populacija

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

Tega učinka niso opazili v 4 tedne trajajoči, randomizirani, dvojno slepi odtegnitveni študiji ob uporabi različno velikih odmerkov pri 218 pediatričnih bolnikih v starosti 6-16 let (75 % s primarno hipertenzijo), v kateri sta se pri vseh treh ravneh, na telesni masi temelječih preskušanih, odmerkov ramiprila [majhen odmerek (0,625 mg – 2,5 mg), srednje velik odmerek (2,5 mg – 10 mg) ali velik odmerek (5 mg – 20 mg)]. Tako diastolični kot tudi sistolični krvni tlak zmerno ponovno povečala, vendar pa niso ugotovili statistično pomembne vrnitve na izhodiščno vrednost. Pri pediatrični populaciji, ki je sodelovala v študiji, za ramipril niso ugotovili, da bi bil odziv linearno povezan z odmerkom.

#### *Mehanizem delovanja amlodipina*

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

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

#### Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

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

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

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali stalne odmerke zaviralcev ACE, digitalis in diuretike, amlodipin ni

imel vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

#### Preskušanje pri zdravljenju za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT)

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

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

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

#### Pediatrična populacija (otroci stari 6 let in starejši)

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

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ramelso pri vseh podskupinah pediatrične populacije za odobreno indikacijo (glejte poglavje 4.2 za podatke o pediatrični uporabi).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Ramipril

#### *Absorpcija*

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

#### *Porazdelitev*

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



### *Biotransformacija*

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

### *Izločanje*

Presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat dolgo terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi. Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata.

### *Okvara ledvic (glejte poglavje 4.2)*

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

### *Okvara jeter (glejte poglavje 4.2)*

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

### *Dojenje*

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

### *Pediatrična populacija*

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

Odmerek 0,05 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, podobno tisti, ki je pri odraslih dosežena z odmerkom 5 mg. Odmerek 0,2 mg/kg je pri otrocih povzročil izpostavljenost, ki je bila večja kot dosežena pri odraslih z največjim priporočenim odmerkom 10 mg na dan.

### Amlodipin

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

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

### *Biotransformacija, izločanje*

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

### *Okvara jeter*

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

### *Starejši*

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

### *Pediatrična populacija*

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Ramipril

Ugotovljeno je, da peroralna uporaba ramiprila nima toksičnih učinkov pri glodalcih in psih. Študije kronične peroralne uporabe so bile izvedene pri podganah, psih in opicah. Pri 3 živalskih vrstah so odkrili spremembe elektrolitov v plazmi in spremembe krvne slike.

Kot izraz farmakodinamskega delovanja ramiprila so pri psih in opicah ugotovili izrazito povečanje jukstaglomerularnega aparata pri dnevni odmerki od 250 mg/kg/dan. Podgane, psi in opice so dnevne odmerke po 2, 2,5 in 8 mg/kg/dan prenesli brez škodljivih učinkov.

Študije reproduktivnih toksičnih učinkov na podganah, kuncih in opicah niso pokazale teratogenih lastnosti. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah. Uporaba ramiprila pri samicah podgan med fetalnim obdobjem in dojenjem je pri mladičih povzročila ireverzibilno okvaro ledvic (razširitev ledvičnih mehov) v dnevni odmerki po 50 mg/kg telesne mase ali več.

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

Pri zelo mladih podganah so po prejemu enega odmerka ramiprila opazili nepovratno okvaro ledvic.

### Amlodipin

#### *Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje*

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

#### *Okvara plodnosti*

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* v mg/m<sup>2</sup> izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost.

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

#### *Kancerogenost, mutagenost*

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

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

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza  
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni  
koruzni škrob, predgelirani  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule (2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg )

rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

Ovojnica kapsule (10 mg /10 mg)

rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti za 2,5 mg/5 mg, kapsula, trda.

30 mesecev za 5 mg/5 mg, kapsula, trda, 10 mg/5 mg, kapsula, trda, 5mg/10mg kapsula, trda in 10mg/10mg kapsula, trda

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujete pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot PA/aluminij/PVC/aluminij.

velikost pakiranja: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 kapsule, trde

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/14/01314/001-050

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16.06.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 10. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 11. 2020