

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ramdopin 2,5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda

Ramdopin 5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda

Ramdopin 5 mg / 10 mg, kapsula, tvrda

Ramdopin 10 mg / 5 mg, kapsula, tvrda

INN ramipril, amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ramdopin 2,5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula, tvrda sadrži 2,5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Ramdopin 5 mg / 5 mg

Jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Ramdopin 5 mg / 10 mg

Jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Ramdopin 10 mg / 5 mg

Jedna kapsula, tvrda sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Ramdopin 2,5 mg / 5 mg

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N<sup>o</sup>1, belog tela i svetlo ružičaste kape, ispunjene praškom bijele ili skoro bijele boje.

Ramdopin 5 mg / 5 mg

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N<sup>o</sup>1, belog tela i ružičaste kape, ispunjene praškom bijele ili skoro bijele boje.

Ramdopin 5 mg / 10 mg

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N<sup>o</sup>1, belog tela i crveno smeđe kape, ispunjene praškom bijele ili skoro bijele boje.

Ramdopin 10 mg / 5 mg

Tvrde, neprovidne želatinske kapsule N<sup>o</sup>1, belog tela i tamno ružičaste kape, ispunjene praškom bijele ili skoro bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije kod odraslih osoba.

Lijek Ramdopin je indikovano kao supstituciono terapija kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola krvnog pritiska istovremenom primjenom amlodipina i ramiprila, u istim dozama kao u kombinaciji.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek Ramdopin ne treba primjenjivati pri započinjanju liječenja hipertenzije. Doze svake komponente ponaosob moraju se individualno odrediti u skladu sa profilom pacijenta i kontrolom krvnog pritiska.

Ako je neophodna promjena doze, režim doziranja treba pojedinačno određivati koristeći prvo pojedinačne komponente ramiprila i amlodipina, pa kada se one utvrde može se preći na primjenu lijeka Ramdopin.

Preporučena doza je jedna kapsula dnevno. Maksimalna dnevna doza je jedna kapsula 10mg/5mg ili 5mg/10mg.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Da bi se utvrdila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, pacijente treba individualno titrirati koristeći pojedinačne komponente amlodipina i ramiprila.

Ramipril se slabo uklanja dijalizom, pa lijek treba primijeniti nekoliko sati nakon hemodijalize.

Amlodipin se ne uklanja dijalizom. Amlodipin treba primjenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata koji se podvrgavaju dijalizi.

Tokom terapije lijekom Ramdopin potrebno je pratiti funkciju bubrega i vrijednosti kalijuma u serumu. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, primjenu leka Ramdopin treba prekinuti i zamijeniti sa adekvatno prilagođenim dozama pojedinačnih komponenti lijeka.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Maksimalna doza ramiprila je 2,5 mg.

### *Pacijenti starije dobi*

Kod pacijenata starije dobi se preporučuje niža početna doza, a povećanje doze treba sprovoditi sa oprezom.

### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost lijeka Ramdopin još uvek nije utvrđena kod djece. Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljcima 4.8, 5.1, 5.2, i 5.3 ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

## Način primjene

S obzirom na to da hrana ne utiče na resorpciju ramiprila i amlodipina, lijek Ramdopin se može uzimati nezavisno od obroka. Preporučuje se da se lijek Ramdopin uzima svakoga dana u isto vrijeme.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na ramipril, amlodipin, ostale ACE inhibitore (inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima), dihidropiridinske derivate ili neku od pomoćnih supstanci lijeka koje su navedene u odjeljku 6.1.

## U vezi sa ramiprilom

- Lijek Ramdopin se ne smije primjenjivati istovremeno sa lijekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1);
- anamnestički podaci o angioedemu (nasljedni, idiopatski ili raniji angioedem uslijed primjene ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II (ARB));
- istovremena primjena terapije sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.5);
- ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (vidjeti odjeljak 4.5);
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega;
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6);
- ramipril ne smiju koristiti pacijenti koji su hipotenzivni ili hemodinamski nestabilni.

## U vezi sa amlodipinom

- teška hipotenzija;
- šok (uključujući kardiogeni šok);
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore (npr. visok stepen aortne stenoze);
- hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

## **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Neophodan je oprez pri započinjanju terapije ovim lijekom kod pacijenata koji istovremeno dobijaju diuretike, s obzirom na to da kod njih može postojati deplecija volumena i/ili natrijuma. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i kalijuma u serumu.

#### U vezi sa ramiprilom

##### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS putem kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo pod nadzorom ljekara specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### Posebne populacije

##### *Trudnoća*

Primjenu ACE inhibitora ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je primjena ACE inhibitora neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni bezbjednosni profil za primjenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti alternativnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.6).

##### *Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije*

- Pacijenti sa snažnom aktivnošću RAAS-a:

Pacijenti sa snažnom aktivnošću RAAS-a su izloženi riziku od akutnog, izraženog, pada krvnog pritiska i pogoršanja funkcije bubrega uslijed inhibicije ACE, posebno ako se neki ACE inhibitor ili istovremeno primijenjeni diuretik primjenjuju po prvi put ili kada se doza prvi put povećava.

Treba uzeti u obzir mogućnost značajne aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Neophodan je medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog pritiska, na primjer kod:

- pacijenata sa teškom hipotenzijom;
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom;
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve komore (npr. stenoza aortne ili mitralne valvule);
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije sa drugim funkcionalnim bubregom;
- pacijenata kod kojih postoji ili se može razviti deplecija tečnosti ili soli (uključujući pacijente koji primaju diuretike);
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom;
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije sa lijekovima koji dovede do hipotenzije.

Generalno, preporučuje se da se koriguje dehidratacija, hipovolemija ili deplecija soli prije započinjanja terapije (međutim, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora se pažljivo procijeniti odnos koristi ovih korektivnih mjera u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom).

- Prolazna ili perzistentna srčana insuficijencija nakon infarkta miokarda;
- Pacijenti izloženi riziku od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije.

Inicijalna faza terapije zahtjeva poseban medicinski nadzor.

##### *Pacijenti starije dobi*

Vidjeti odjeljak 4.2.

##### *Hirurške intervencije*

Preporučuje se da se terapija ACE inhibitorima kao što je ramipril prekine kad god je to moguće jedan dan prije hiruške intervencije.

#### *Praćenje bubrežne funkcije*

Bubrežnu funkciju treba procijeniti prije i tokom terapije, a dozu treba prilagoditi posebno tokom prvih nedjelja terapije. Posebno pažljivo praćenje je neophodno kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 4.2).

Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega.

#### *Angioedem*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (vidjeti odjeljak 4.8). Rizik od angioedema može biti povećan kod pacijenata koji istovremeno koriste druge lijekove koji mogu izazvati angioedem, kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ili neprilizin (NEP) inhibitori (kao što je racakadotril).

Istovremena primjena ramiprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5)

U slučaju angioedema, ramipril se mora obustaviti.

Odmah treba uvesti urgentnu terapiju. Pacijenta treba pratiti tokom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti tek poslije potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je prijavljen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (vidjeti odjeljak 4.8). Kod ovih pacijenata se javlja abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

#### *Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije*

Vjerovatnoća i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena je povećana zbog inhibicije ACE. Prije desenzibilizacije treba razmotriti privremeni prekid primjene ramiprila.

#### *Monitoring elektrolita: Hiperkalijemija*

Hiperkalijemija je uočena kod nekih pacijenata liječenih ACE inhibitorima uključujući ramipril. Pacijenti pod rizikom od razvoja hiperkalijemije obuhvataju osobe sa renalnom insuficijencijom, starije osobe (>70 godina), nekontrolisanim dijabetesom melitusom ili one koji koriste soli kalijuma, diuretike koji štede kalijum i druge supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi ili pacijente sa stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza. Ako se smatra da je upotreba gore navedenih lijekova odgovarajuća, preporučuje se redovno praćenje koncentracija kalijuma u serumu (vidjeti odjeljak 4.5).

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija rijetko su zabilježene, a takođe je prijavljena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja leukocita kako bi se omogućilo otkrivanje moguće leukopenije. Češće praćenje savjetuje se u početnoj fazi liječenja i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa istovremeno prisutnom bolešću vezivnog tkiva (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i svih pacijenata liječenih drugim lijekovima koji mogu prouzrokovati promjene krvne slike (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

#### *Etničke razlike*

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, nego kod pacijenata drugih rasa, vjerovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa niskim nivoom renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

#### *Kašalj*

Prilikom primjene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakterističan je suvi, neproduktivni, uporan kašalj koji nestaje tek sa prekidom terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

U vezi sa amlodipinom

Još uvijek nije utvrđena bezbjednost i efikasnost primjene amlodipina kod hipertenzivnih kriza.

#### *Posebne populacije*

##### *Pacijenti sa srčanom insuficijencijom*

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba liječiti sa oprezom. U jednoj dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) prijavljena incidenca plućnih edema je bila viša u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (vidjeti odjeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata s kongestivnom srčanom insuficijencijom, s obzirom na to da su pod povišenim rizikom od kasnijih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produženo, a PIK vrijednosti su više kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; preporuke koje se odnose na doziranje nisu utvrđene. Zbog toga terapiju amlodipinom treba započeti sa nižom dozom i oprezno, kako na početku liječenja tako i kada se povećava doza. Sporija titracija doze i pažljivo praćenje mogu biti neophodni kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

##### *Pacijenti starije dobi*

Kod pacijenata starije dobi dozu treba oprezno povećavati (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Kod ovih pacijenata amlodipin se može primjenjivati u uobičajenim dozama. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stepenom insuficijencije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### U vezi sa ramiprilom

##### *Kombinacije koje su kontraindikovane*

Istovremena primjena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanja rizika od angioedema (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.4). Liječenje ramiprilom ne smije početi najmanje 36 sati od primjene posljednje doze lijeka sakubitril/valsartan. Takođe, primjena lijeka sakubitril/valsartan ne smije početi najmanje 36 sati od posljednje doze lijeka Ramdopin.

Ekstrakorporalni tretmani koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitratne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran sulfatom, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti odjeljak 4.3). Ako je ovakav tretman neophodan, potrebno je razmotriti primjenu druge vrste dijalizne membrane ili primjenu druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

##### *Mjere opreza*

##### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Podaci iz kliničkih studija pokazali su da je istovremena upotreba ACEI, ARB ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na upotrebu pojedinačnih lijekova koji deluju na RAAS. (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

*Soli kalijuma, heparin, diuretici koji štede kalijum i druge supstance koje dovode do povećanja koncentracije kalijuma u plazmi (uključujući antagoniste receptora angiotenzina II, trimetoprim uključujući i kombinacije sa sulfametoksazolom, takrolimus, ciklosporin):* zbog mogućnosti pojave hiperkalijemije potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

*Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge supstance koje dovode do smanjenja krvnog pritiska (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* potenciranje rizika od hipotenzije treba očekivati (vidjeti odjeljak 4.2, za diuretike).

*Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koji mogu da oslabe antihipertenzivno dejstvo ramiprila:* Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

*Alopurinol, imunosupresori, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da dovedu do promjene broja ćelija krvi:* povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti odjeljak 4.4).

*Soli litijuma:* ACE inhibitori mogu da smanje izlučivanje litijuma, pa se stoga može povećati toksično dejstvo litijuma. Koncentracija litijuma se mora redovno pratiti.

*Antidijabetici uključujući insulin:* mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi.

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i acetilsalicilna kiselina:* treba očekivati smanjenje antihipertenzivnog efekta ramiprila. Pored toga, istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalemije.

*mTOR inhibitori i vildagliptin:* moguć je povećan rizik od angioedema kod pacijenata koji istovremeno koriste mTOR inhibitore (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Neophodan je oprez na početku liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).

*Neprilizin (NEP) inhibitori:* prijavljen je povećan rizik od angioedema pri istovremenoj primjeni ACE inhibitora sa NEP inhibitorima (kao što je racekadotril) (vidjeti odjeljak 4.4)

U vezi sa amlodipinom

Uticao drugih lijekova na amlodipin

*CYP3A4 inhibitori:* istovremena primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaza, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povećati izloženost amlodipinu, što povećava rizik od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih razlika može biti izraženiji kod pacijenata starije dobi. Zbog toga je potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

*Induktori CYP3A4:* nakon istovremene primjene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Zbog toga je neophodno praćenje krvnog pritiska i podešavanje doze tokom i nakon istovremene primjene, pogotovo snažnih induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, preparati na bazi kantariona).

Primjena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje s obzirom na to da kod nekih pacijenata može doći do povećanja bioraspodivnosti, što pojačava efekat lijeka na snižavanje krvnog pritiska.

*Dantrolen (infuzija):* kod životinja su, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena, zabilježene fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se da se istovremena primjena sa blokatorima kalcijumskih kanala kao što je amlodipin izbjegava kod pacijenata sa sumnjom na malignu hipertermiju, kao i u terapiji maligne hipertermije.

Uticao amlodipina na druge lijekove

Dejstvo amlodipina na snižavanje krvnog pritiska je aditivno ukoliko se primjenjuje sa drugim antihipertenzivnim lijekovima.

*Takrolimus:* pri istovremenoj primjeni sa amlodipinom postoji rizik od povećanja nivoa takrolimusa. Kako bi se izbjeglo toksično djelovanje takrolimusa, neophodno je praćenje nivoa takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze kod pacijenata koji koriste amlodipin.

*mTOR inhibitori:* mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A enzima. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Prilikom istovremene primjene sa mTOR inhibitorima, amlodipin može dovesti do povećanja izloženosti ovim lijekovima.

*Ciklosporin:* nisu sprovedene studije interakcije između ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca ni kod drugih populacionih grupa, osim kod pacijenata nakon transplantacije bubrega, gdje je zabilježeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (od 0 do 40%). Neophodno je razmotriti praćenje nivoa ciklosporina kod pacijenata nakon transplantacije bubrega koji istovremeno primaju i amlodipin, uz snižavanje doze ciklosporina ukoliko je neophodno.

*Simvastatin:* istovremena primjena višestrukih doza 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu za 77% u poređenju sa primjenom samo simvastatina. Ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno kod pacijenata koji uzimaju amlodipin.

U kliničkim studijama interakcije, amlodipin nije imao uticaj na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina i varfarina.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

S obzirom na uticaj svake od komponenti lijeka u ovoj kombinaciji na trudnoću i laktaciju

Lijek Ramdopin se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovano je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Lijek Ramdopin se ne preporučuje tokom dojenja. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lijekom Ramdopin treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i koristi terapije amlodipinom za majku.

##### Trudnoća

*U vezi sa ramiprilom*

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

Epidemiološki dokazi o teratogenom riziku nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili ubjedljivi; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zamijeniti alternativnom antihipertenzivnom terapijom koja ima utvrđeni bezbjednosni profil za primjenu u toku trudnoće. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je potrebno započeti adekvatnu alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzin II receptora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti odjeljak 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni kontrolni pregled bubrežne funkcije i lobanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

*U vezi sa amlodipinom*

Bezbjednost primjene amlodipina kod trudnica još uvijek nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama, reproduktivna toksičnost je zabilježena pri primjeni visokih doza (vidjeti odjeljak 5.3).

Primjena tokom trudnoće se preporučuje samo ukoliko nije dostupna alternativna antihipertenzivna terapija koja ima utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće i kada bolest sama po sebi nosi veći rizik za majku i fetus.

##### Dojenje

*U vezi sa ramiprilom*

Zbog nedostatka informacija u vezi s primjenom ramiprila tokom dojenja (vidjeti odjeljak 5.2), njegova primjena se ne preporučuje i alternativna terapija sa bolje ustanovljenim profilom bezbjednosti primene tokom dojenja je poželjna, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prijevremeno rođene odojčadi.

*U vezi sa amlodipinom*

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjeno je da dojenče prima u prosjeku 3-7% majčine doze lijeka, maksimalno 15%. Efekat amlodipina na dojenče nije poznat. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti sa dojenjem ili nastaviti/prekinuti sa terapijom amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku.

##### Plodnost

Kod nekih pacijenata liječenih blokatorima kalcijumskih kanala zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida. Klinički podaci nisu dovoljni vezano za potencijalne efekte amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na pacovima, uočeni su neželjeni efekti na muški fertilitet (vidjeti odjeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Ramdopin može imati blagi do umjereni uticaj na sposobnost vožnje i upotrebe mašina. Neki neželjeni efekti (npr. simptomi pada krvnog pritiska kao što su vrtoglavica, glavobolja, zamor) mogu

smanjiti sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje i zbog toga predstavljaju rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od naročitog značaja (npr. upravljanje vozilom ili mašinama).

Ovo se može desiti naročito na početku terapije ili prilikom prelaska sa druge terapije. Oprez je neophodan naročito na početku terapije.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Profil neželjenih dejstava ramiprila uključuje perzistentni suvi kašalj i reakcije koje su posljedica hipotenzije.

Ozbiljne neželjene reakcije uključuju moždani udar, infarkt miokarda, angioedem, hiperkalemiju, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom primjene amlodipina su pospanost, ošamućenost, glavobolja, palpitacije, crvenilo, abdominalni bol, mučnina, oticanje zglobova, edem i zamor.

Procjena neželjenih dejstava je zasnovana na sljedećim podacima o učestalosti:

Veoma česta (>1/10); Česta (>1/100 do <1/10); Povremena (>1/1.000 do < 1/100); Rijetka (>1/10.000 do <1/1.000); Veoma rijetka (<1/10.000), nije poznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

Sljedeće neželjene reakcije su prijavljene prilikom primjene pojedinačnih komponenti, ramiprila i amlodipina:

Klasa sistema organa	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Eozinofilija	
	Rijetko	Smanjenje broja leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja eritrocita, snižene vrednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita	
	Veoma rijetko		Leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	Insuficijencija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Imunski poremećaji	Veoma rijetko		Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećanje vrijednosti antinuklearnih antitela (ANA)	
Endokrinološki poremećaji	Nepoznato	Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Povećanje koncentracije kalijuma u krvi	
	Povremeno	Anoreksija, smanjenje apetita	
	Veoma rijetko		Hiperglikemija
	Nepoznato	Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi	
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaji spavanja uključujući somnolenciju	Insomnija, poremećaj raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Rijetko	Stanje konfuzije	Konfuzija
	Nepoznato	Poremećaj pažnje	
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, vrtoglavica	Somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku

			terapije)
	Povremeno	Vertigo, parestezija, gubitak čula ukusa, poremećaj čula ukusa	Tremor, poremećaj čula ukusa, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Rijetko	Tremor, poremećaj ravnoteže	
	Veoma rijetko		Hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski insult i tranzitorni ishemijski atak, oslabljene psihomotorne sposobnosti, osjećaj pečenja, parosmija	
Poremećaji oka	Često		Poremećaj vida (uključujući diplopije)
	Povremeno	Poremećaji vida uključujući zamagljen vid	
	Rijetko	Konjuktivitis	
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno		Tinitus
	Rijetko	Oštećenje sluha, tinitus	
Kardiološki poremećaji	Često		Palpitacije
	Povremeno	Ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmije, palpitacije, perifeni edem	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	Veoma rijetko		Infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo
	Povremeno	Crvenilo	Hipotezija
	Rijetko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Veoma rijetko		Vaskulitis
	Nepoznato	<i>Raynaudov</i> fenomen	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Neproductivni kašalj sa osjećajem golicanja u grlu, bronhitis, sinuzitis, dispneja	Dispneja
	Povremeno	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Gastrointestinalna inflamacija, digestivni poremećaji, nelagodnost u stomaku, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje	Abdominalni bol, mučnina, dispepsija, promjene u pražnjenju creva (uključujući dijareju i konstipaciju)

	Povremeno	Pankreatitis (izuzetno retko su zabilježeni slučajevi smrtnog ishoda pri primjeni ACE inhibitora), povećanje nivoa enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis, konstipacija i suva usta	Povraćanje, suva usta
	Rijetko	Glositis	
	Veoma rijetko		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingiva
	Nepoznato	Aftozni stomatitis	
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Porast enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	
	Rijetko	Holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja	
	Veoma rijetko		Hepatitis, žutica, porast enzima jetre*
	Nepoznato	Akutna insuficijencija jetre, holestazni ili citolitički hepatitis (izuzetno sa fatalnim ishodom)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, naročito makulo-papulozni	
	Povremeno	Angioedem; izuzetno rijetko opstrukcija disajnih puteva uslijed angioedema može da dovede do smrtnog ishoda; pruritus, hiperhidroza	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, pojačano znojenje, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	Rijetko	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	
	Veoma rijetko	Fotosenzitivne reakcije	Angioedem, multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, <i>Quinckeov</i> edem, fotosenzitivnost
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , multiformni eritem, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoid ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	
		Često	Mišićni spazmi, mialgija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Artralgija	Artralgija, mialgija, bol u leđima
	Povremeno	Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, povećanje lučenja urina, pogoršanje postojeće proteinurije, povišena vrijednost uree i kreatinina u krvi	Poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Prolazna erektilna disfunkcija, smanjen libido	Impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	Ginekomastija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	Veoma često		Edem
	Često	Bol u grudima, umor	Umor, astenija
	Povremeno	Pireksija	Bol u grudima, bol, slabost
	Rijetko	Astenija	
Laboratorijska ispitivanja	Povremeno		Povećanje ili smanjenje tjelesne mase

\*uglavnom sa holestazom

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### U vezi sa ramiprilom

##### *Simptomi*

Simptomi predoziranja ACE inhibitorima uključuju prekomjernu perifernu vazodilataciju (sa značajnom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i bubrežnu insuficijenciju.

##### *Terapija*

Potreban je strogi nadzor pacijenta, a terapija je simptomatska i suportivna. Savjetuju se sljedeće mjere: primarna detoksikacija (gastrična lavaža, primjena adsorbensa) i postupci za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući, primjenu alfa<sub>1</sub> adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se slabo eliminiše iz opšte cirkulacije hemodijalizom.

##### U vezi sa amlodipinom

Podaci o namjernom predoziranju kod ljudi su ograničeni.

##### *Simptomi*

Dostupni podaci ukazuju na to da bi veće predoziranje moglo dovesti do izražene periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikarije. Prijavljeni su i slučajevi značajne i verovatno produžene sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa smrtnim ishodom.

Veoma retko kao posledica predoziranja amlodipinom može da se razvije ne-kardiogeni plućni edem, koji se može javiti kasnije (24 do 48 sati nakon ingestije) i može zahtevati primenu mehaničke ventilacije. Rane mere reanimacije (uključujući nadoknadu tečnosti) kojima se održava perfuzija i rad srca mogu biti precipitirajući faktori.

##### *Terapija*

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva podršku kardiovaskularne funkcije uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta u viši položaj i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanja mokraće.

Primjena vazokonstriktora može biti korisna u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Primjena kalcijum glukonata intravenski može biti od koristi u suzbijanju efekata blokatora kalcijumskih kanala.

U nekim slučajevima može biti djelotvorna i gastrična lavaža. Primjena aktivnog medicinskog uglja kod zdravih dobrovoljaca odmah ili do dva sata nakon ingestije 10 mg amlodipina, pokazala je da dovodi do značajnog smanjenja resorpcije amlodipina. S obzirom na to da se amlodipin u visokom procentu vezuje za proteine plazme, malo je vjerovatno da dijaliza može biti od koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala

**Anatomsko-terapijska klasifikacija („ATC“):** C09BB07

Ramipril

#### Mehanizam dejstva

Ramiprilat je aktivni metabolit prekursora ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertujući enzim; kininaza II). U plazmi i tkivima ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razlaganja bradikininina dovode do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje sekrecije aldosterona. Prosječan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (obično je to hipertenzivna populacija sa niskim nivoom renina) u odnosu na ljude drugih rasa.

#### Farmakodinamski efekti

##### *Antihipertenzivna svojstva:*

Primjena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Generalno, nema velikih promjena u renalnom protoku plazme i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvence. Kod većine pacijenata, početak antihipertenzivnog dejstva pojedinačne doze nastaje za približno 1 - 2 sata poslije oralno primijenjene doze. Maksimalno dejstvo pojedinačne doze se obično postiže nakon 3 do 6 sati poslije oralne primjene. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze obično traje 24 sata.

Maksimalno antihipertenzivno dejstvo kod kontinuirane primjene ramiprila se zapaža nakon 3 do 4 nedjelje od početka primjene. Pokazalo se da se antihipertenzivno dejstvo održava čak i tokom dugotrajne terapije od 2 godine. Nagli prekid terapije ramiprilom ne dovodi do brzog i ekscesivnog skoka krvnog pritiska.

#### Klinička efikasnost i bezbednost primjene

Dvije velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su primjenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzin II.

ONTARGET je studija koja je sprovedena kod pacijenata koji su imali kardiovaskularna ili cerebrovaskularna oboljenja u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokazano oštećenje ciljnih organa. VA NEPHRON-D je studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale nikakav značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je uočen povećani rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primjenom monoterapije. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzin II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzin II se zbog toga ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija dizajnirana za procjenu koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom oboljenjem ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije nego što je planirano zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se brojačno češće javljali u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo. Neželjena dejstva kao i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je dobijala placebo.

#### *Kardiovaskularna prevencija*

U placebo kontrolisanoj studiji koja se bavila prevencijom (HOPE studija), ramipril je dodavan standardnoj terapiji kod više od 9200 pacijenata. U ovu studiju su uključeni pacijenti sa povećanim rizikom od kardiovaskularnog oboljenja koji su imali ili neko aterotrombotsko kardiovaskularno oboljenje (u anamnezi: koronarna bolest srca, moždani udar ili periferno vaskularno oboljenje) ili dijabetes melitus sa najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (dokumentovana mikroalbuminurija, hipertenzija, povišen ukupni holesterol, nizak nivo HDL-holesterola ili pušenje).

Studija je pokazala da je ramipril statistički značajno smanjio incidencu infarkta miokarda, smrt uslijed kardiovaskularnog uzroka i moždani udar, pojedinačno i u kombinaciji (primarni kombinovani događaji).

Tabela 1, HOPE studija: glavni rezultati

	Ramipril %	Placebo %	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost
Svi pacijenti	n=4645	n=4652		
Primarni kombinovani 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 uslijed KV 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				
Smrt od bilo kojeg uzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za sprovođenjem revaskularizacije	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikacije u vezi sa dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

U MICRO-HOPE, prethodno definisanoj podstudiji glavne HOPE studije, ispitan je uticaj dodavanja 10 mg ramiprila postojećem terapijskom režimu, u odnosu na placebo kod 3577 pacijenata starosti  $\geq$  55 godina (bez ograničenja gornje starosne granice), među kojima je najviše bilo pacijenata sa dijabetesom tip 2 (i najmanje još jednim kardiovaskularnim faktorom rizika), normotenzivnih ili hipertenzivnih.

Primarna analiza je pokazala da je 117 učesnika (6,5%) na ramiprilu i 149 (8,4%) na placebo razvilo klinički jasnu nefropatiju, što odgovara odnosu relativnog rizika (RRR) 24%; 95% CI [3-40],  $p=0,027$ .

#### Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, dvostruko-slijepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji u koju je bilo uključeno 244 pedijatrijska pacijenta sa hipertenzijom (73% sa primarnom hipertenzijom), starosti od 6 do 16 godina, koji su dobijali male, srednje ili visoke doze ramiprila, kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju dozama kod odraslih od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, određenih na osnovu tjelesne mase. Na kraju 4. nedjelje, ramipril nije bio efikasan u postizanju krajnjeg cilja smanjenja sistolnog krvnog pritiska, ali je došlo do smanjivanja dijastolnog pritiska pri primjeni najviših

doza. I srednje i visoke doze ramiprila dovele su do značajnog smanjenja sistolnog i dijastolnog pritiska kod djece sa potvrđenom hipertenzijom.

Ovaj efekat nije zapažen u randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji sa postupnim povećanjem doze i naknadnim randomizovanim ukidanjem liječenja (*withdrawal study*) u trajanju od 4 nedjelje, koja je obuhvatila 218 pedijatrijskih pacijenata dobi od 6 do 16 godina (75% sa primarnom hipertenzijom), gdje su dijastolni i sistolni krvni pritiska pokazali skroman povratak na osnovne vrijednosti, ali ne i statistički značajan, u sve tri ispitivane doze, niskoj (0,625 mg-2,5 mg), srednjoj dozi (2,5 mg-10 mg) i visokoj dozi (5 mg-20 mg) ramiprila, određenih na osnovu tjelesne mase. Ramipril u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji nije imao linearan odnos doza-odgovor.

## Amlodipin

### Mehanizam djelovanja

Amlodipin je lijek iz grupe dihidropiridina koji inhibira influks kalcijumovih jona (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijumovih jona). Amlodipin inhibira transmembranski influks kalcijumovih jona u srčane i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina proizilazi iz direktnog efekta relaksacije glatkih mišića krvnih sudova. Precizni mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu još uvek nije utvrđen, međutim amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sljedeća dva mehanizma:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor ("afterload") protiv kojeg radi srce. S obzirom da srčana frekvencija ostaje stabilna, smanjenje opterećenja srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kiseonikom.
2. Mehanizam djelovanja amlodipina vjerovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u zdravom tako i u dijelovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava dopremanje kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova angina).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje amlodipina jednom dnevno obezbjeđuje klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u sjedećem i u ležećem položaju, u periodu od 24 sata. Zbog sporog početka djelovanja, tokom terapije amlodipinom ne dolazi do akutne hipotenzije.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim neželjenim metaboličkim efektima ili promjenama koncentracije lipida u plazmi, tako da je podesan za primjenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

### Upotreba kod pacijenata sa insuficijencijom srca

U dugotrajnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipin je primijenjivan kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na ishemijsku bolest srca kao uzrok, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika. Amlodipin nije imao uticaja na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, primjena amlodipina bila je povezana sa učestalijom prijavom edema pluća.

### Terapija za prevenciju infarkta miokarda (ALLHAT)

Randomizovana, duplo-slijepa studija morbiditeta i mortaliteta poznata kao ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) sprovedena je sa ciljem da se uporede novi lijekovi: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumovih kanala), lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao lijekovi iz prve linije terapije sa tiazidnim diuretikom hlortalidonom 12,5-25 mg/dan kod blage ili umjerene hipertenzije.

Ukupno 33 357 pacijenata sa hipertenzijom starih 55 godina ili više, je bilo randomizovano i praćeno tokom prosječno 4,9 godina. Pacijenti su imali bar još jedan faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući infarkt miokarda ili šlog stariji od 6 meseci ili potvrdu o ostalim ateroskleroznim bolestima srca (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-holesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju lijeve komore dijagnostikovanu pomoću elektrokardiograma ili ehokardiografijom (20,9%) ili su bili aktivni pušači (21,9%).

Primarni ishod je bio zbir fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnim ishodima između terapije bazirane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; p = 0,65. Među sekundarnim ishodima uočena je značajno veća incidencija srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) u grupi koja je primala amlodipin u odnosu na grupu koja je primala hlortalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ipak, nije bilo značajne razlike u mortalitetu uslijed svih

uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; p = 0,20.

#### *Upotreba kod djece (uzrasta 6 godina i starijih)*

U studiji u koju je bilo uključeno 268 dece uzrasta od 6 do 17 godina sa prevashodno sekundarnom hipertenzijom, koja je upoređivala primjenu amlodipina u dozi 2,5 mg i 5 mg u odnosu na placebo, pokazano je da obe doze amlodipina dovode do značajnog sniženja sistolnog krvnog pritiska u poređenju sa placebom.

Razlika između dvije primijenjene doze nije bila statistički značajna.

Dugotrajno dejstvo amlodipina na rast, pubertet i opšti razvoj nije ispitivano. Nije utvrđena dugotrajna efikasnost terapije amlodipinom u djetinjstvu u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Ramipril

#### *Resorpcija*

Poslije oralne primjene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta: maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi se postiže u toku jednog sata od primjene. Na osnovu urinarne ekskrecije, može se zaključiti da je obim resorpcije najmanje 56% i da na nju značajno ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita, ramiprilata, poslije oralne primjene doze od 2,5 mg i 5 mg je 45%.

Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se dostižu 2-4 sata poslije primjene ramiprila. Ravnotežne koncentracije ramiprilata u plazmi poslije primjene uobičajenih doza jednom dnevno, postižu se otprilike do četvrtog dana liječenja.

#### *Distribucija*

Vezivanje ramiprila za proteine plazme je oko 73%, a ramiprilata oko 56%.

#### *Metabolizam*

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat, kao i u estar diketopiperazina, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

#### *Eliminacija*

Ekskrecija metabolita je primarno preko bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuje se polifazno.

Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezivanja za angiotenzin konvertujući enzim i njegove spore disocijacije od enzima, ramiprilat pokazuje produženo terminalno poluvrijeme eliminacije i pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon ponovljenih jednodnevnih doza ramiprila, efektivni poluživot ramiprilata bio je 13-17 sati za doze 5-10 mg i značajno duži pri primjeni nižih doza od 1,25-2,5 mg ramiprila. Ova razlika je posljedica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

Nakon primjene pojedinačne oralne doze ramiprila od 10 mg, koncentracija ramiprila i njegovih metabolita u mlijeku je ispod nivoa detekcije. Međutim dejstvo nakon primjene višestrukih doza nije poznato.

#### *Pacijenti sa oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 4.2)*

Bubrežna ekskrecija ramiprilata je smanjena kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Posljedica ovoga su povišene koncentracije ramiprilata u plazmi, koje opadaju sporije nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.

#### *Pacijenti sa oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.2)*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolička konverzija ramiprila u ramiprilat je odgođena zbog smanjene aktivnosti esteraza jetre, i zbog toga su nivoi ramiprila u plazmi kod ovih pacijenata povišeni.

Maksimalne koncentracije ramiprilata u krvi kod ovih pacijenata se, međutim, ne razlikuju od koncentracije kod osoba sa normalnom funkcijom jetre.

#### *Dojenje*

Primjena jednokratne oralne doze, 10 mg ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti u majčinom mlijeku. Međutim, nije poznat efekat višestrukih doza.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je kod 30 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, starosne dobi od 2 do 16 godina, tjelesne mase  $\geq 10$  kg. Nakon primjene doza od 0,05-0,2 mg/kg tjelesne mase, ramipril se brzo i opsežno metaboliše u ramiprilat. Maksimalne koncentracije ramiprilata u plazmi javljaju se u roku od 2 do 3 sata.

Klirens ramiprilata visoko korelira sa logaritmom tjelesne mase ( $p < 0,01$ ), kao i sa dozom ( $p < 0,001$ ). Klirens i volumen distribucije povećao se sa porastom starosne dobi djece u svakoj doznoj grupi. Doza od 0,05 mg/kg tjelesne mase kod djece je postigla stepen izloženosti uporediv sa onim kod odraslih liječenih sa 5 mg ramiprila.

Doza od 0,2 mg/kg tjelesne mase kod dece rezultirala je stepenom izloženosti većim od maksimalne preporučene doze od 10 mg dnevno kod odraslih.

#### Amlodipin

##### *Resorpcija/distribucija/vezivanje za proteine plazme*

Poslije oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi 6-12 sati poslije unošenja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je od 64 do 80%. Volumen distribucije je oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

##### *Biotransformacija/eliminacija*

Terminalno poluvrijeme eliminacije amlodipina je 35-50 sati, i održava se pri doziranju jednom dnevno.

Amlodipin se obimno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, a 10% nepromijenjenog lijeka i 60% metabolita se izlučuje mokraćom.

##### *Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre*

Dostupni su veoma ograničeni podaci o primjeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Klirens amlodipina je smanjen kod pacijenata sa insuficijencijom jetre što rezultuje produženim poluvremenom eliminacije i povišenim vrijednostima PIK od približno 40-60%.

##### *Upotreba kod starijih osoba*

Vrijeme za koje se postižu maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je jednako kod starijih i mlađih osoba. Klirens amlodipina pokazuje tendenciju smanjivanja sa posljedičnim povećanjem PIK i produžavanjem poluvremena eliminacije kod starijih osoba. Povećanja PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca su bila prema očekivanjima za starosnu grupu ispitivanih pacijenata.

##### *Upotreba kod djece*

Populaciona farmakokinetička studija sprovedena je kod 74 dece sa hipertenzijom uzrasta od 1 do 17 godina (34 pacijenta uzrasta od 6 do 12 godina i 28 pacijanata uzrasta 13 do 17 godina), koji su dobijali amlodipin u dozi između 1,25 mg i 20 mg jednom ili dva puta dnevno. Kod djece uzrasta 6 - 12 godina uobičajena vrijednost oralnog klirensa (CL/F) je iznosila 22,5 L/h kod dječaka i 16,4 L/h kod djevojčica, dok su vrijednosti kod adolescenata starosti 13 - 17 godina bile 27,4 L/h kod dječaka odnosno 21,3 L/h kod djevojčica. Uočena je velika interindividualna varijabilnost u izloženosti lijeku. Podaci zabilježeni kod djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

### **5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene**

#### U vezi sa ramiprilom

Oralna primjena ramiprila nije pokazala akutnu toksičnost kod glodara i pasa. Studije u kojima je ispitivana hronična oralna primjena su sprovedene na pacovima, psima i majmunima. Nađene su promjene u vrijednostima elektrolita plazme i promjene krvne slike kod sve 3 vrste. Kao odraz farmakodinamske aktivnosti ramiprila, zabilježeno je značajno uvećanje jukstaglomerularnog aparata kod pasa i majmuna pri dnevnim dozama od 250 mg/kg. Pacovi, psi i majmuni tolerisali su dnevne doze od 2, odnosno 2,5 i 8 mg/kg, bez štetnih efekata.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova, kunića i majmuna nisu pokazale teratogeni efekat.

Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Primjena ramiprila kod ženki pacova, tokom fetalnog perioda i laktacije, je izazvala ireverzibilno oštećenje bubrega (dilatacija bubrežne karlice) kod potomstva, pri primjeni dnevnih doza od 50 mg/kg tjelesne mase ili većih.

Opsežni testovi mutagenosti, sa više sistema testiranja, nisu pokazali da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

Uočena su ireverzibilna oštećenja bubrega kod veoma mladih pacova koji su dobili jednu dozu ramiprila.

U vezi sa amlopinom

#### *Reproduktivna toksičnost*

Studije reprodukcije na pacovima i miševima su pokazale odgođen porođaj, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje okota pri primjeni doza koje su približno 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude na osnovu mg/kg.

#### *Uticaj na plodnost*

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće\* od maksimalne preporučene doze za čoveka, koja iznosi 10 mg, a na osnovu mg/m<sup>2</sup>).

U drugoj studiji na pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primjenjuju kod ljudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustina sperme i smanjen broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

#### *Kancerogeneza, mutageneza*

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dvije godine u koncentracijama koje daju dnevne doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg nisu uočeni dokazi o kancerogenosti. Najveća doza (za miševe slična sa, a za pacove dva puta veća\* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševe, ali ne i kod pacova.

Studije mutagenosti nisu otkrile sa lijekom povezane efekte na nivou gena ili hromozoma.

\*U odnosu na pacijenta tjelesne mase od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### *Prašak u kapsuli:*

celuloza, mikrokristalna;  
kalcijum hidrogen fosfat, anhidrovani;  
skrob kukuruzni, preželatinizirani;  
skrob kukuruzni, preželatinizirani, niske vlažnosti;  
natrijum skrob glikolat (tip A);  
natrijum stearil fumarat;

*Prazna kapsula (2,5 mg/ 5 mg; 5 mg /5 mg; 5 mg /10 mg; 10 mg / 5 mg):*

#### *tijelo:*

želatin;  
titan dioksid (E 171);

#### *kapa:*

želatin;  
gvožđe-oksidi crveni (E 172);  
titan dioksid (E 171);

#### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenljivo.

#### **6.3. Rok upotrebe**

36 mjeseci

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

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister od PA/Al/PVC //Al trake sa 6 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze pet blistera sa po 6 kapsula, tvrdih (30 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lijek.

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

#### **Proizvođač ( administrativno sjedište )**

GALENIKA a.d. Beograd  
Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

#### **Proizvođač gotovog lijeka ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

GALENIKA a.d. Beograd  
Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

RAMDOPIN, kapsula, tvrda 2,5 mg + 5 mg, 30 kapsula, u kutiji : 04-07.3-1-8652/23 od 29.01.2026.

RAMDOPIN, kapsula, tvrda 5 mg + 5 mg, 30 kapsula, u kutiji : 04-07.3-1-8653/23 od 29.01.2026.

RAMDOPIN, kapsula, tvrda 5 mg + 10 mg, 30 kapsula, u kutiji : 04-07.3-1-8654/23 od 29.01.2026.

RAMDOPIN, kapsula, tvrda 10 mg + 5 mg, 30 kapsula, u kutiji : 04-07.3-1-8655/23 od 29.01.2026.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**