

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsule, tvrde  
AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsule, tvrde  
AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsule, tvrde  
AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsule, tvrde

INN: ramipril / amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula tvrda

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

AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsula tvrda

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

AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsula tvrda

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

AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsula tvrda

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

Za pomoćne supstance, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde.

*Opis:*

AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula tvrda

Tvrde želatinske kapsule No1, neprozirne kape ružičaste boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

AMLOPIN COMBO, 5 mg/ 10 mg, kapsula tvrda

Tvrde želatinske kapsule No1, neprozirne kape crevno-braon boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

AMLOPIN COMBO, 10 mg/ 5 mg, kapsula tvrda

Tvrde želatinske kapsule No1, neprozirne kape tamno ružičaste boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsula tvrda

Tvrde želatinske kapsule No1, neprozirne kape braon boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje hipertenzije kod odraslih osoba.

Lek AMLOPIN COMBO je indikovano kao supstituciona terapija kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola krvnog pritiska istovremenom primenom amlodipina i ramiprila, u istim dozama kao u leku AMLOPIN COMBO.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

Lek AMLOPIN COMBO ne treba primenjivati pri započinjanju lečenja hipertenzije. Doze svake komponente ponaosob moraju se individualizovati u skladu sa profilom pacijenta i kontrolom krvnog pritiska.

Ako je neophodno podešavanje doze, režim doziranja za svakog pacijenta treba pojedinačno određivati koristeći prvo pojedinačne komponente (ramipril i amlodipin). Nakon toga pacijent može preći na primenu leka AMLOPIN COMBO.

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

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti na terapiji diureticima*

Kod pacijenata na terapiji diureticima, potreban je oprez, jer može doći do deplecije tečnosti i/ili soli. Mora se pratiti renalna funkcija i koncentracije kalijuma u krvi.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, terapija ramiprilom mora se započeti pod pažljivim lekarskim nadzorom. Maksimalna doza za takve pacijente je 2,5 mg ramiprila.

Eliminacija amlodipina može biti prolongirana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. U takvim slučajevima, nisu ustanovljene tačne preporuke za doziranje amlodipina, tako da se lek mora koristiti s oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Da bi se utvrdila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doza se mora podešavati individualno, pojedinačnom titracijom doza amlodipina i ramiprila (za više informacija, videti Sažetak karakteristika leka za svaki od ovih lekova).

Dnevna doza ramiprila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba da bude zasnovana na klirensu kreatinina:

- ako je klirens kreatinina  $\geq 60$  mL/min, nije neophodno prilagođavanje početne doze; maksimalna dnevna doza je 10 mg.
- ako je klirens kreatinina  $< 60$  mL/min i kod pacijenata sa hipertenzijom na hemodijalizi, upotreba leka AMLOPIN COMBO preporučuje se samo kod pacijenata kojima je ustanovljena optimalna doza ramiprila 2,5 mg ili 5 mg. Maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg. Kod pacijenata na hemodijalizi, lek treba primeniti nekoliko sati nakon hemodijalize.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze amlodipina. Amlodipin se ne uklanja dijalizom. Amlodipin treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata koji se podvrgavaju dijalizi.

Tokom terapije lekom AMLOPIN COMBO potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentracije kalijuma u serumu. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega, primenu leka AMLOPIN COMBO treba prekinuti i zameniti sa adekvatno prilagođenim dozama pojedinačnih komponenti leka.

### *Stariji pacijenti*

Starijim pacijentima može da se da uobičajena doza amlodipina, ali treba biti oprezan pri povećanju doze (videti odeljak 5.2).

Početna doza ramiprila treba da bude niža, a dalja titracija postepenija zbog veće mogućnosti za pojavu neželjenih dejstava na lek. Primena leka AMLOPIN COMBO se ne preporučuje kod veoma starih i slabih pacijenata.

### *Pedijatrijska populacija*

Podaci o bezbednosti i efikasnosti leka AMLOPIN COMBO kod dece i adolescenata nisu dostupni. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1, 5.2, i 5.3 ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

### Način primene

Lek AMLOPIN COMBO uzima se oralno, jednom dnevno, svakoga dana u isto vreme, sa ili bez hrane.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance, ostale inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), dihidropiridinske derivate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### Ramipril

- Istovremena primena leka AMLOPIN COMBO sa lekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1).
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitri/valsartana. Lečenje ramiprilom ne sme se započeti pre nego što je prošlo 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitri/valsartana (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Anamnestički podaci o angioedemu (nasledni, idiopatski ili usled prethodnog angioedema usled primene ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II (ARB)).
- Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Ramipril ne smeju koristiti pacijenti koji su u hipotenzivno ili hemodinamski nestabilnim stanjima.

### Amlodipin

- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. visok stepen aortne stenoze).
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### Ramipril

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

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

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

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

## Posebne grupe pacijenata

### *Trudnoća*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je primena ACE inhibitora neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba što je pre moguće prevesti na drugi antihipertenzivni lek koji ima utvrđeni bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti drugu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

### *Pacijenti sa povećanim rizikom od hipotenzije*

Kod pacijenata sa snažnom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron, postoji mogućnost akutnog, izraženog pada krvnog pritiska i pogoršanja funkcije bubrega usled inhibicije ACE, posebno ako se neki ACE inhibitor ili istovremeno primenjeni diuretik primenjuju po prvi put ili kada se doza prvi put povećava.

Treba očekivati značajne aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron; zbog toga je neophodan medicinski nadzor krvnog pritiska, na primer kod pacijenata sa:

- teškom hipertenzijom
- dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom
- hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dela leve komore (npr. stenoza aortne ili mitralne valvule)
- unilateralnom stenozom renalne arterije sa drugim funkcionalnim bubregom
- potencijalnom deplecijom tečnosti ili soli (uključujući pacijente koji uzimaju diuretike)
- cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije sa anestheticima koji dovode do hipotenzije

Generalno, preporučuje se da se koriguje dehidratacija, hipovolemija ili deplecija soli pre započinjanja terapije (kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora se pažljivo proceniti odnos koristi ovih korektivnih mera 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 zahteva poseban medicinski nadzor.

### *Starije osobe*

Videti odeljak 4.2.

### *Hirurške intervencije*

Preporučuje se da se terapija ACE inhibitorima kao što je ramipril prekine jedan dan pre hirurške intervencije.

### *Praćenje funkcije bubrega*

Funkciju bubrega treba proceniti pre i tokom terapije, a dozu treba prilagoditi u skladu sa tim, posebno tokom prvih nedelja terapije. Posebno pažljivo praćenje je neophodno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega.

### *Preosetljivost/angioedem*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitri/valsartana je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Terapija kombinacijom sakubitri/valsartana se ne sme započeti pre nego što je prošlo 36 sati od poslednje doze leka AMLOPIN COMBO. Terapija lekom AMLOPIN COMBO se ne sme započeti pre nego što je prošlo 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitri/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vidagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja disajnih puteva ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (videti odeljak 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vidagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

U slučaju angioedema, ramipril se mora obustaviti.

Odgovarajuću terapiju treba odmah uvesti. Pacijenta treba pratiti tokom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti tek posle potpunog povlačenja simptoma.

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

#### *Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije*

Tokom terapije ACE inhibitorima, verovatnoća i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena je povećana. Pre desenzibilizacije primenu ramiprila treba privremeno prekinuti.

#### *Praćenje elektrolita: Hiperkalemija*

Hiperkalemija je uočena kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj efekat obično nije značajan kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju bubrega. Hiperkalemija se može razviti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata starijih od 70 godina, pacijenata sa nekontrolisanim dijabetesom melitusom, sa stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, hipoaldosteronizam, ili kod pacijenata koji koriste dodatke ishrani sa kalijumom (uključujući zamene za so), diuretike koji štede kalijum i druge lekove koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (npr. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol, takođe poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) (i posebno antagonist aldosterona ili antagonist angiotenzinskih receptora). Ako se smatra da je upotreba gorenavedenih lekova neophodna, preporučuje se redovno praćenje koncentracija kalijuma u serumu. Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore, diuretike koji štede kalijum i antagonist angiotenzinskih receptora treba koristiti s oprezom, i potrebno je pratiti koncentracije kalijuma u serumu i funkciju bubrega (videti odeljak 4.5).

#### *Praćenje elektrolita: Hiponatremija*

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatremija uočeni su kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih pacijenata i pacijenata kod kojih postoji rizik od hiponatremije.

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija ili agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija retko su zabeležene, a takođe je prijavljena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja leukocita kako bi se omogućilo otkrivanje moguće leukopenije. Češće praćenje savetuje se u početnoj fazi lečenja i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa istovremeno prisutnom kolagenskom bolešću (npr. lupus erythematosus ili sklerodermija) i tokom terapije drugim lekovima koji mogu prouzrokovati promene krvne slike (videti odeljke 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, verovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa niskim nivoom renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

#### *Kašalj*

Prilikom primene 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.

#### Amlodipin

Još uvek nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene amlodipina kod hipertenzivnih kriza.

## Posebne grupe pacijenata

### *Pacijenti sa srčanom insuficijencijom*

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U jednoj dugoročnoj, placebom kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) prijavljena učestalost plućnih edema je bila viša u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na glupu koja je dobijala placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, s obzirom na to da su pod povećanim rizikom od kasnijih kardiovaskularnih komplikacija i mortaliteta.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

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

### *Starije osobe*

Kod starijih osoba dozu treba oprezno povećavati (videti odeljke 4.2 i 5.2).

### *Posebna upozorenja vezana za pomoćne supstance*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kapsuli, odnosno suštinski je bez natrijuma.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Ramipril

#### *Kombinacije koje su kontraindikovane*

Ekstrakorporalni tretmani koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su npr. 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 (videti odeljak 4.3). Ako je ovakav tretman neophodan, potrebno je razmotriti primenu druge vrste dijalizne membrane ili primenu druge vrste antihipertenzivnog leka.

#### *Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitрила/valsartana je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sa ACE inhibitorima, antagonistom angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na upotrebu pojedinačnih lekova koji deluju na RAAS. (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Mere opreza*

Diuretici koji štede kalijum, dodaci ishrani sa kalijumom ili zamene za so koje sadrže kalijum i druge supstance koje dovode do povećanja koncentracije kalijuma u plazmi:

Iako koncentracije kalijuma u serumu obično ostaju unutar granica normale, kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), dodaci ishrani sa kalijumom ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji povećavaju koncentracije kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje poput diuretika koji štedi kalijum kao što

je amilorid. Uočen je povećan rizik od hiperkalemije kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim ili u fiksnoj doznoj kombinaciji sa sulfametazolom (kotrimoksazol).

Zbog toga se kombinacija ramiprila sa gore navedenim lekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primena indikovana, treba ih primenjivati uz oprez i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin i takrolimus:

Hiperkalemija se može razviti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i ciklosporina i takrolimusa. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin:

Hiperkalemija se može razviti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge supstance koje dovode do smanjenja krvnog pritiska (na pr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):

Povećan rizik od hipotenzije treba očekivati (videti odeljak 4.2, za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin) koji mogu da smanje antihipertenzivno dejstvo ramiprila:

Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

Alopurinol, imunosupresori, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da dovedu do promene krvne slike:

Povećana mogućnost hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

Soli litijuma:

ACE inhibitori mogu da smanje izlučivanje litijuma, pa se zbog toga 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 primena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja koncentracije kalijuma u krvi.

*Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istovremena primena ACE inhibitora i NEP inhibitora (npr. racekadotril), mTOR inhibitora (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vildagliptina može povećati rizik od angioedema. Neophodan je oprez kada se započinje terapija. (videti odeljak 4.4).

## Amlodipin

*Uticaj drugih lekova na amlodipin*

CYP3A4 inhibitori:

Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaza, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povećati izloženost amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih razlika može biti izraženiji kod starijih pacijenata.

Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji dobijaju klaritromicin i amlodipin. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

Zbog toga je potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

Induktori CYP3A4:

Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Zbog toga treba pratiti krvni pritisak i regulisati doze tokom i nakon istovremene primene leka naročito sa jakim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, preparati na bazi kantariona)

Grejpfrut i sok od grejpfruta:

Istovremena primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje s obzirom na to da kod nekih pacijenata može postojati povećana bioraspodivnost što pojačava efekat leka na snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija):

Kod životinja je, nakon primene verapamila i intravenske infuzije dantrolena, zabeležena ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps udruženi sa hiperkalemijom sa smrtnim ishodom. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se istovremena primena sa blokatorima kalcijumskih kanala kao što je amlodipin izbegava kod pacijenata sa sumnjom na malignu hipertermiju, kao i u terapiji maligne hipertermije.

*Uticao amlodipina na druge lekove*

Lekovi sa antihipertenzivnim svojstvima: Dejstvo amlodipina na snižavanje krvnog pritiska je aditivno ukoliko se primenjuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Atorvastatin, digoksin ili varfarin: U kliničkim ispitivanjima interakcije, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

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

Takrolimus: Postoji povećan rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primenjuje istovremeno sa amlodipinom. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji dobijaju takrolimus zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa ako je neophodno.

Ciklosporin: Nisu sprovedene studije interakcije sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili neke druge populacije, sa izuzetkom pacijenata sa transplantiranim bubregom, kod kojih je zabeležen različit porast koncentracija ciklosporina (u proseku 0%-40%). Potrebno je praćenje vrednosti ciklosporina kod pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su na terapiji amlodipinom, a dozu ciklosporina treba smanjiti ukoliko je potrebno.

Inhibitori ciljnog molekula rapamicina kod sisara (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A- Prilikom istovremene primene inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

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

Uticao svake od aktivnih supstanci leka u ovoj kombinaciji na trudnoću i dojenje:

Primena leka AMLOPIN COMBO se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka AMLOPIN COMBO se ne preporučuje tokom dojenja. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju sa lekom AMLOPIN COMBO treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i koristi terapije amlodipinom za majku.

## *Trudnoća*

### Ramipril

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeno dejstvo na trudnice nakon izlaganja ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće, 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 zameniti drugom antihipertenzivnom terapijom koja ima utvrđeni bezbednosni profil za primenu u toku trudnoće. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je potrebno započeti adekvatnu drugu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva humanu fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3 „Pretklinički podaci o bezbednosti leka“). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni kontrolni pregled funkcije bubrega i lobanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### Amlodipin

Bezbednost primene amlodipina tokom trudnoće još uvek nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama, reproduktivna toksičnost je zabeležena pri primeni visokih doza (videti odeljak 5.3).

Primena amlodipina tokom trudnoće se preporučuje samo ukoliko nije dostupan bezbedniji izbori kada bolest sama po sebi nosi veći rizik za majku i plod.

## *Dojenje*

### Ramipril

Zbog nedostatka informacija u vezi primene ramiprila tokom dojenja (videti odeljak 5.2), njegova primena se ne preporučuje u ovom periodu. Drugi lekovi sa bolje ustanovljenim profilom bezbednosti primene tokom dojenja su bolji izbor, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene odojčadi.

### Amlodipin

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Proporcija doze majke koju je primilo odojče je procenjena sa interkartilnim opsegom od 3 - 7%, sa maksimalno 15%. Efekat amlodipina na odojče nije poznat. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti sa dojenjem ili nastaviti/prekinuti sa terapijom amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku.

## *Plodnost*

### Amlodipin

Kod nekih pacijenata lečenih blokatorima kalcijumskih kanala zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida. Klinički podaci nisu dovoljni vezano za potencijalne efekte amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na pacovima, uočeni su neželjeni efekti na mušku plodnost (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek AMLOPIN COMBO može imati blagi do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko pacijenti koji uzimaju amlodipin oseće vrtoglavicu, glavobolju, zamor ili mučninu, njihova sposobnost da reaguju može biti smanjena. Oprez je neophodan naročito na početku terapije.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

##### Ramipril

Bezbednosni profil ramiprila uključuje perzistentni suvi kašalj i reakcije koje su posledica hipotenzije. Ozbiljna neželjena dejstva uključuju angioedem, hiperkalemiju, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

##### Amlodipin

Najčešća prijavljena neželjena dejstva tokom lečenja amlodipinom su pospanost, ošamućenost, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, abdominalni bol, mučnina, oticanje zglobova, edem i zamor.

Neželjena dejstva navedena su prema učestalosti na sledeći način:

veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena prilikom primene pojedinačnih komponenti, ramiprila i amlodipina:

Klasa sistema organa	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Povremeno	Eozinofilija	
	Retko	Smanjen broj leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broja eritrocita, snižene vrednosti hemoglobina, smanjen broj trombocita	
	Veoma retko		Leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznata učestalost	Insuficijencija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Veoma retko		Alergijske reakcije
	Nepoznata učestalost	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećane vrednosti antinuklearnih antitela	
<b>Endokrini poremećaji</b>	Nepoznata učestalost	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Često	Povećanje koncentracije kalijuma u krvi	
	Povremeno	Anoreksija, smanjenje apetita	
	Veoma retko		Hiperglikemija
	Nepoznata učestalost	Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi	

<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Povremeno	Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaji spavanja uključujući somnolenciju	Insomnija, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Retko	Stanje konfuzije	Konfuzija
	Nepoznata učestalost	Poremećaj pažnje	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Često	Glavobolja, vrtoglavica	Somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije)
	Povremeno	Vertigo, parestezija, ageuzija, dizgeuzija	Tremor poremećaj čula ukusa, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Retko	Tremor, poremećaj ravnoteže	
	Veoma retko		Hipertonija periferna neuropatija
	Nepoznata učestalost	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski insult i tranzitorni ishemijski atak, oslabljene psihomotorne sposobnosti, osećaj pečenja, parosmija	Ekstrapiramidalni poremećaj
<b>Poremećaji oka</b>	Često		Poremećaj vida (uključujući diplopiju)
	Povremeno	Poremećaji vida uključujući zamagljen vid	
	Retko	Konjunktivitis	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Povremeno		Tinitus
	Retko	Oštećenje sluha, tinitus	
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Često		Palpitacije
	Povremeno	Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmije, palpitacije, perifeni edem	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)
	Veoma retko		Infarkt miokarda,
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine
	Povremeno	Crvenilo	Hipotenzija
	Retko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	

	Veoma retko		Vaskulitis
	Nepoznata učestalost	<i>Raynaud</i> -ov fenomen	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Cesto	Neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinusitis, dispnea.	Dispnea
	Povremeno	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Kašalj, rinitis
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Često	Gastrointestinalna inflamacija, nelagodnost u stomaku, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje	Abdominalni bol, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu creva (uključujući dijareju i konstipaciju)
	Povremeno	Pankreatitis (izuzetno retko su zabeleženi slučajevi smrtnog ishoda pri primeni ACE inhibitora), povećanje enzima pankreasa, angioedem tankog creva, bol gornjeg abdomena uključujući gastritis, konstipaciju i suva usta	Povraćanje, suva usta
	Retko	Glositis	
	Veoma retko		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingiva
	Nepoznata učestalost	Aftozni stomatitis	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povremeno	Porast enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	
	Retko	Holestatska žutica hepatocelularna oštećenja	
	Veoma retko		Hepatitis, žutica, porast enzima jetre*
	Nepoznata učestalost	Akutna insuficijencija jetre, holestazni ili citolitički hepatitis (izuzetno sa smrtnim ishodom)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Često	Osip, naročito makulopapulozni	
	Povremeno	Angioedem (izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva može da dovede do smrtnog ishoda), svrab, pruritus	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza, svrab, osip, egzantem, urtikarija
	Retko	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	

	Veoma retko	Fotosenzitivne reakcije	Angioedem, eritema multiforme, eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>Quincke-ov</i> edem, fotosenzitivnost
	Nepoznata učestalost	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoid ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	Toksična epidermalna nekroliza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Često	Mišićni spazmi, mijalgija	Oticanje zglobova, mišićni grčevi
	Povremeno	Artralgija	Artralgija, mijalgija, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Povremeno	Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano mokrenje, pogoršanja postojeće proteinurije, povećane koncentracije uree u krvi, povećane koncentracije kreatinina u krvi	Poremećaj mokrenja, nikturija, povećana učestalost mokrenja
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Povremeno	Prolazna erektilna disfunkcija, smanjen libido	Impotencija, ginekomastija
	Nepoznata učestalost	Ginekomastija	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Veoma često		Edem
	Često	Bol u grudima, umor	Umor, astenija
	Povremeno	Pireksija	Bol u grudima, bol, slabost
	Retko	Astenija	
<b>Ispitivanja</b>	Povremeno		Povećanje ili smanjenje telesne mase

\*uglavnom povezano sa holestazom

### Ramipril

Bezbednost primene ramiprila praćena je kod 325 dece i adolescenata, uzrasta od 2-16 godina tokom dva klinička ispitivanja. Dok su priroda i ozbiljnost neželjenih događaja slični onima kod odraslih osoba, učestalost je viša kod dece.

Tahikardija, nazalna kongestija i rinitis, „česti” (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) kod pedijatrijske populacije i „povremeni” (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) kod odraslih.

Konjunktivitis je „čest” (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pedijatrijskoj populaciji i „redak” (tj.  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) kod odraslih.

Tremor i urtikarija su „povremeni” (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u pedijatrijskoj populaciji, dok su „retki“ ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) kod odraslih. Sveukupan bezbednosni profil primene ramiprila kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje značajno od bezbednosnog profila kod odraslih.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Ramipril

#### *Simptomi*

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

#### *Terapija*

Potreban je strogi nadzor pacijenata a terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Savetuju se sledeće mere: primarna detoksikacija (gastroična lavaža, primena adsorbensa) i postupci za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući, primenu alfa 1 ili adrenergičkih agonista angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se slabo eliminiše iz opšte cirkulacije hemodijalizom.

### Amlodipin

Podaci o namernom predoziranju kod ljudi su ograničeni.

#### *Simptomi*

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

#### *Terapija*

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta u viši položaj, i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanje mokraće.

Primena vazokonstriktora može biti korisna u uspostavljanju vaskularnog tonusa, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Primena kalcijum glukonata intravenski može biti od koristi u suzbijanju efekata blokatora kalcijumskih kanala.

U nekim slučajevima može biti delotvorna i gastroična lavaža. Primena aktivnog medicinskog uglja kod zdravih dobrovoljaca u roku od dva sata nakon ingestije 10 mg amlodipina, pokazala je da dolazi do smanjenja resorpcije amlodipina. S obzirom na to da se amlodipin u visokom procentu vezuju za proteine plazme, malo je verovatno da dijaliza može biti od koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala

**ATC šifra:** C09BB07

#### *Mehanizam dejstva ramiprila*

Ramiprilat je aktivni metabolit prekursora ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu (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 vode do vazodilatacije. S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje sekrecije aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (osobe afro-karipskog porekla, obično sa niskom aktivnošću renina) u odnosu na ljude drugih rasa.

#### *Farmakodinamski efekti*

##### *Antihipertenzivna svojstva:*

Primena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Generalno, nema klinički značajnih promena u odnosu između renalnog protoka plazme i brzine glomerularne filtracije. Primena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvence. Kod većine pacijenata, antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze nastaje za približno 1 – 2 sat posle oralno primenjene doze. Maksimalno dejstvo pojedinačne doze se obično postiže nakon 3 do 6 sati posle oralne primene. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze obično traje 24 sata.

Maksimalno antihipertenzivno dejstvo kod kontinuirane primene ramiprila se obično zapaža nakon 3 do 4 nedelje od početka primene. Pokazalo se da se antihipertenzivno dejstvo održava čak i tokom dugotrajne terapije od 2 godine.

Nagli prekid terapije ramiprilom ne dovodi do brzog i ekscitativnog skoka krvnog pritiska.

#### Klinička efikasnost i bezbednost primene

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin- aldosteron (RAAS)

Dve velike randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su primenu 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 ciljanih 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 primenom 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 smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija dizajnirana za procenu 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, kardiovaskularnim oboljenjem ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije nego što je planirano zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se numerički 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 disfunkcija bubrega) bili su učestalije zabeleženi u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je dobijala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

U randomiziranoj, dvostruko-slepoj, 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 telesne mase. Na kraju 4. nedelje, ramipril nije bio efikasan u postizanju krajnjeg cilja smanjenja sistolnog krvnog pritiska, ali je došlo do smanjivanja dijastolnog pritiska pri primeni najviših doza. I srednje i visoke doze ramiprila dovele su do značajnog smanjenja sistolnog i dijastolnog pritiska kod dece sa potvrđenom hipertenzijom.

Ovaj efekat nije zapažen u randomiziranoj, dvostruko slepoj studiji sa postupnim povećanjem doze i naknadnim randomizovanim ukidanjem lečenja (*withdrawal study*) u trajanju od 4 nedelje, koja je obuhvatila 218 pedijatrijskih pacijenata starosne dobi od 6 do 16 godina (75% sa primarnom hipertenzijom), gde su dijastolni i sistolni krvni pritisak pokazali skroman povratak na osnovne vrednosti (*rebound*), 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 telesne mase. Ramipril u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji nije imao linearan odnos doza-odgovor.

#### *Mehanizam dejstva amlodipina*

Amlodipin je inhibitor ulaska kalcijumovih jona iz dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonista kalcijumovih jona) i inhibira transmembranski inluks kalcijumovih jona u srčane i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina proizilazi iz direktnog efekta opuštanja glatkih mišića krvnih sudova. Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje amlodipina jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u sedećem i u ležećem položaju, u periodu od 24 sata.

Zbog sporog početka delovanja, tokom terapije amlodipinom ne dolazi do akutne hipotenzije.

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

#### Upotreba kod pacijenata sa insuficijencijom srca

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa insuficijencijom srca klasa II–IV po NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji, pokazale su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja, mereno tolerancijom opterećenja, ejectionom frakcijom leve komore i kliničkom simptomatologijom.

Placebo-kontrolisana studija PRAISE (engl. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) dizajnirana tako da procenjuje pacijente sa srčanom insuficijencijom klasa III–IV po NYHA klasifikaciji koji su dobijali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazala je da amlodipin nije doveo do povećanog rizika od fatalnog ishoda ili veće stope kombinovanog rizika od mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U naknadnoj, dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) amlodipin je primenjivan 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, primena amlodipina bila je povezana sa učestalijom prijavom edema pluća.

#### Terapija za prevenciju infarkta miokarda (ALLHAT)

Randomizirana, duplo-slepa studija morbiditeta i mortaliteta poznata kao ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid- Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) sprovedena je sa ciljem da se uporede novi

lekovi: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumovih kanala), lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitori) kao lekovi iz prve linije terapije sa tiazidnim diuretikom hlortalidonom 12,5-25 mg/dan kod blage ili umerene hipertenzije.

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starih 55 godina ili više, je bilo randomizovano i praćeno tokom prosečno 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 leve komore dijagnostikovano 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 usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; p = 0,20.

#### Pedijatrijska populacija (deca uzrasta 6 godina i starija)

U studiji u koju je bilo uključeno 268 dece uzrasta od 6 do 17 godina sa prevashodno sekundarnom hipertenzijom, koja je upoređivala primenu 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 placebo. Razlika između dve primenjene doze nije bila statistički značajna.

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

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka AMLOPIN COMBO u svim podgrupama pedijatrijske populacije za odobrenu indikaciju (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Ramipril

#### *Resorpcija*

Posle oralne primene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta: maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi se postiže u toku jednog sata od primene. 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, posle oralne primene doze od 2,5 mg i 5 mg je 45%.

Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se dostižu 2-4 sata posle primene ramiprila. Koncentracije ramiprilata u stanju ravnoteže u plazmi posle primene jednom dnevno uobičajenih doza, postižu se otprilike do četvrtog dana lečenja.

#### *Distribucija*

Vezivanje ramiprila za proteine plazme je oko 73% od čega je 56% u obliku ramiprilata.

#### *Biotransformacija*

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 konvertujućim enzimom i njegove spore

disocijacije sa enzima, ramiprilat pokazuje produženo terminalno poluvreme 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 duže pri primeni nižih doza od 1,25-2,5 mg. Ova razlika je posledica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

#### *Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.2)*

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

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

#### *Dojenje*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil ramiprila ispitivan je kod 30 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, starosne dobi od 2 do 16 godina, telesne mase >10 kg. Nakon primene doza od 0,05-0,2 mg/kg telesne mase, ramipril se brzo i opsežno metaboliše u ramiprilat. Maksimalne koncentracije ramiprilata u plazmi javljaju se u roku od 2-3 sata. Klirens ramiprilata visoko kolerelira sa logaritmom telesne mase ( $p < 0,01$ ), kao i sa dozom ( $p < 0,001$ ). Klirens i volumen distribucije povećao se sa porastom starosne dobi dece u svakoj doznoj grupi. Doza od 0,05 mg/kg telesne mase kod dece je postigla stepen izloženosti uporediv sa onim kod odraslih lečenih sa 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg telesne 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: Posle oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi 6- 12 sati posle unošenja. Procenjena apsolutna bioraspoloživost je od 64-80%. Volumen distribucije je oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je oko 97,5% amlodipin u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

#### *Biotransformacija/eliminacija*

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati i održava se pri doziranju jednom dnevno. Amlodipin se obimno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, a 10% nepromenjenog leka i 60% metabolita se izlučuje mokraćom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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 dece uzrasta 6 – 12 godina uobičajena vrednost oralnog klirensa (CL/F) je iznosila 22,5 L/h kod dečaka i 27,4 L/h kod devojčica, dok su vrednosti kod adolescenata starosti 13 – 17 godina bile 16,4 L/h kod dečaka odnosno 21,3 L/h kod devojčica. Uočena je velika interindividualna varijabilnost u izloženosti leku. Podaci zabeleženi kod dece mlađe od 6 godina su ograničeni.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

#### Ramipril

Oralna primena ramiprila nije pokazala akutnu toksičnost kod glodara i pasa. Studije u kojima je ispitivana hronična oralna primena su sprovedene na pacovima, psima i majmunima. Nađene su promene u vrednostima elektrolita plazme i promene krvne slike kod sve 3 vrste.

Kao odraz farmakodinamske aktivnosti ramiprila, zabeleženo je značajno zadebljanje jukstaglomerularnog aparata kod pasa i majmuna pri dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Pacovi, psi i majmuni tolerisali su dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg/dan, respektivno, 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. Primena ramiprila kod ženki pacova, tokom fetalnog perioda i laktacije, je izazvala ireverzibilno oštećenje bubrega (dilatacija bubrežne karlice) kod potomstva, pri primeni dnevnih doza od 50 mg/kg telesne mase ili većih.

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

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

#### Amlodipin

##### *Reproduktivna toksičnost*

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

##### *Poremećaj plodnosti*

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre 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 primenjuju 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.

##### *Karcinogenost, mutagenost*

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dve godine u koncentracijama koje daju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu uočeni dokazi o kancerogenosti. Najveća doza (za miševе 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 miševе, ali ne i kod pacova.

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

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### *Sadržaj kapsule:*

Celuloza, mikrokristalna

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni

Skrob kukuruzni, preželatinizovan

Natrijum-skrobglikolat (tip A)  
Natrijum-stearilfumarat

***Omotač kapsule (5mg/5mg; 5mg/10mg; 10mg/5mg):***

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
Titan-dioksid (E171)  
Želatin

***Omotač kapsule (10 mg/10 mg):***

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)  
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
Titan-dioksid (E171)  
Želatin

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.  
Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda;*  
*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsula, tvrda;*  
*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsula, tvrda;*  
*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsula, tvrda:*

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 28 kapsula tvrdih) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD  
Kneginje Zorke 2, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda:* 515-01-00039-21-003  
*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsula, tvrda:* 515-01-00040-21-003  
*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsula, tvrda:* 515-01-00042-21-003

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda: 22.04.2016.*

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsula, tvrda: 22.04.2016.*

*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsula, tvrda: 22.04.2016.*

*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsula, tvrda: 22.04.2016.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 5 mg, kapsula, tvrda: 31.10.2022.*

*AMLOPIN COMBO, 5 mg / 10 mg, kapsula, tvrda: 31.10.2022.*

*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 5 mg, kapsula, tvrda: 31.10.2022.*

*AMLOPIN COMBO, 10 mg / 10 mg, kapsula, tvrda: 31.10.2022.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktober, 2022.