

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule
AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg ramiprila i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg ramiprila i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom blijedoružičaste boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom ružičaste boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom crvenosmeđe boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom tamnoružičaste boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom smeđe boje; kapsula sadrži bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

AMORA je indicirana za liječenje hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika u kojih je postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom pojedinih pripravaka, s istim dozama u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 1 kapsula propisane jačine.

Fiksna kombinacija lijekova nije pogodna za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebno prilagoditi doziranje, isto je moguće isključivo odvojeno s pojedinačnim komponentama te se nakon titracije do odgovarajućih doza svake komponente zasebno može prijeći na fiksnu kombinaciju u odgovarajućoj dozi.

Bolesnici koji se liječe diureticima

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

Posebne populacije

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nisu utvrđene točne upute za doziranje, stoga dozu valja odabrati oprezno i početi s nižim dozama (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Farmakokinetička svojstva amlodipina nisu ispitana u slučajevima teškog oštećenja jetre. U slučaju bolesnika s teškim oštećenjem jetre doziranje amlodipina treba započeti s najnižom dozom i postupno ju titrirati.

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre terapiju ramiprilom treba započeti uz strogi liječnički nadzor, a maksimalna dnevna doza je 2,5 mg ramiprila.

Fiksnu kombinaciju ramiprila i amlodipina preporučuje se davati samo onim bolesnicima kojima je nakon titracije određena doza od 2,5 mg ramiprila kao optimalna doza održavanja.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Kako bi se ustanovila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, doze se moraju podesiti individualno pojedinačnom titracijom doza ramiprila i amlodipina (za detalje vidjeti Sažetke opisa svojstava lijeka zasebnih pripravaka).

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu amlodipina.

Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom. Amlodipin se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega dnevna doza ramiprila određuje se prema vrijednostima klirensa kreatinina:

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu ramiprila (2,5 mg/dan); najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg
- ako je klirens kreatinina između 30-60 ml/min, nije potrebno prilagođavati početnu dozu ramiprila (2,5 mg dnevno); najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg
- ako je klirens kreatinina između 10-30 ml/min, početna doza ramiprila je 1,25 mg dnevno, a najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg

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

Tijekom liječenja fiksnom kombinacijom ramiprila i amlodipina potrebno je pratiti funkciju bubrega i vrijednosti kalija u serumu. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega treba prekinuti primjenu ovog lijeka i umjesto fiksne kombinacije treba dati pojedinačne komponente u odgovarajućim, prilagođenim dozama.

Stariji bolesnici

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

Početna doza ramiprila mora biti niža, a naknadna titracija mora biti postupnija zbog veće vjerojatnosti pojave nuspojava.

Ne preporučuje se primjena fiksne kombinacije ramiprila i amlodipina u vrlo starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Amora kod djece. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Kroz usta.

Preporučuje se lijek uzimati jednom dnevno, u isto vrijeme dana, neovisno o obroku. Kapsula se ne smije žvakati ili lomiti. Kapsulu treba progutati s dovoljnom količinom tekućine. Ne smije se uzimati sa sokom od grejpa.

4.3. Kontraindikacije

Vežano za ramipril

- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II)
- ekstrakorporalna liječenja kod kojih krv dolazi u kontakt s površinama negativnog naboja (vidjeti dio 4.5.)
- signifikantna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- ramipril se ne smije primjenjivati u hipotenzivnih ili hemodinamski nestabilnih bolesnika
- istodobna primjena lijeka AMORA s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

Vežano uz amlodipin

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

Vežano uz kombinaciju ramipril/amlodipin

- preosjetljivost na amlodipin, derivate dihidropiridina, ramipril ili na bilo koji drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih tvar navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vezano uz ramipril

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započeti liječenje ACE inhibitorima, primjerice ramiprilom ili antagonistima angiotenzina II. Ukoliko se nastavak liječenja ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II ne smatra presudnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću mora se uvesti zamjensko antihipertenzivno liječenje za koje je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina II mora se odmah prekinuti i ako je potrebno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Bolesnici s posebnim rizikom za razvoj hipotenzije

- Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom

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

Zbog moguće snažne aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava potreban je medicinski nadzor, uključujući i kontrolu krvnog tlaka, u sljedećih bolesnika:

- s teškom hipertenzijom
- s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- s hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dijela lijeve klijetke (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka)
- s unilateralnom stenozom renalne arterije i urednom funkcijom drugog bubrega
- u kojih postoji ili se može pojaviti manjak tekućine i soli (uključujući bolesnike prethodno liječene diureticima)
- sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su tijekom anestezije izloženi lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

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

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

Kirurški zahvat

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima angiotenzina ako je moguće jedan dan prije kirurškog zahvata.

Praćenje bubrežne funkcije

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te treba prilagoditi dozu, posebno u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo praćenje potrebno je u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.). Postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega, posebno u bolesnika sa zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril (vidjeti dio 4.8.). Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramipriplom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

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

U slučaju pojave angioedema mora se prekinuti primjena lijeka. Hitno liječenje potrebno je započeti odmah. Bolesnika treba nadzirati barem 12 do 24 sata i tek nakon potpunog nestanka svih simptoma bolesnika se može pustiti na kućnu njegu.

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

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora i desenzibilizacije protiv drugih alergena. Potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ramipriplom prije desenzibilizacije.

Kalij u serumu

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, može doći do hiperkalijemije u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, starijih bolesnika (dob ≥ 70 godina), bolesnika s nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge lijekove koji povećavaju razinu kalija u serumu ili u bolesnika koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Hiponatrijemija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također su zabilježene i trombocitopenija i anemija, kao i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje bijele krvne slike kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća se kontrola preporučuje na početku liječenja kao i u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, u bolesnika s kolagenom bolešću (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i u svih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu promijeniti krvnu sliku (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego

u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

Tijekom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

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

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

Vežano za amlodipin

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba liječiti s povećanim oprezom. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), zabilježena je veća incidencija plućnog edema u skupini bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na onu koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1.). Sve blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba koristiti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer njihova primjena može povećati rizik od potencijalnih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno, a vrijednosti AUC povišene; preporučene doze nisu utvrđene. Stoga doziranje amlodipina u ovih bolesnika treba započeti s najnižom dozom uz potreban oprez kako na početku liječenja tako i pri povećanju doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je polagano titriranje doze te pažljivo praćenje bolesnika.

Stariji bolesnici

U starijoj populaciji svako povećanje doze amlodipina treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Amlodipin se u ovih bolesnika može primjenjivati u uobičajenim dozama. Promjene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem poremećaja funkcije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

AMORA sadrži natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vezano za ramipril

Kombinacije koje su kontraindicirane

Ekstrakorporalno liječenje gdje je krv u kontaktu s površinama negativnog naboja, kao što su dijaliza ili hemofiltracija s određenim „high-flux“ membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteinom male gustoće s dekstran sulfatom, kontraindicirana su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje potrebno, nužno je razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili primjenu druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

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

Kombinacije koje zahtijevaju oprez prilikom primjene

Nadomjesci soli kalija, heparin, diuretici koji čuvaju kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin) mogu izazvati hiperkalijemiju te je potrebno pažljivo praćenje razine kalija u serumu.

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol): Povećana incidencija hiperkalijemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

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

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

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku: povećana vjerojatnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Soli litija: ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija zbog čega može doći do pojačanog toksičnog učinka litija. Razine litija se moraju pratiti.

Antidiijabetici, uključujući inzulin: može se javiti hipoglikemija te se preporučuje praćenje razine glukoze u krvi.

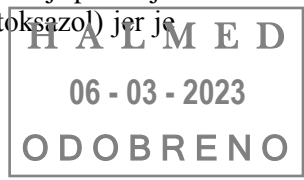
Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: potrebno je paziti na smanjenje antihipertenzivnog učinka ramiprila. Osim toga, istovremena primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik pogoršanja funkcije bubrega i povećati razinu kalija.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

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

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je



poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

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

Heparin

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

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

Vežano za amlodipin

Učinci drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori:

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički odraz tih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji kod starijih bolesnika. Kliničko praćenje i prilagodba doze možda će biti potrebna.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

CYP3A4 induktori:

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

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

Primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa ne preporučuje se s obzirom da može povećati bioraspoloživost amlodipina te na taj način izazvati jači antihipertenzivni učinak u pojedinim bolesnika.

Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinak amlodipina na sniženje krvnog tlaka doprinosi učinku smanjenja krvnog tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

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

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

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

Simvastatin: Istovremenom primjenom 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina povišena je bioraspoloživost simvastatina za 77% u odnosu na monoterapiju simvastatinom. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Vezano za ramipril

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

Epidemiološki podaci vezani uz rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali rizik se ne može isključiti. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju početi uzimati drugu antihipertenzivnu terapiju čija se sigurnosti primjene u trudnoći pokazala sigurnom. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je neophodno, započeti s alternativnom antihipertenzivnom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima nakon drugog tromjesečja, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore, mora se pažljivo pratiti zbog mogućeg nastanka hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Vezano za amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama zabilježena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.).

Primjena u trudnoći preporučuje se samo ako nema sigurnijeg zamjenskog lijeka i kada bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Vezano za ramipril

S obzirom da su dostupni podaci o primjeni ramiprila tijekom dojenja nedostatni (vidjeti dio 5.2.), ne preporučuje se njegova primjena za vrijeme dojenja te je poželjno koristiti zamjensko liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene tijekom dojenja, posebno tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

H A L M E D
06 - 03 - 2023
ODOBRENO

Vežano za amlodipin

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

Plodnost

Vežano uz amlodipin

U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermatozoida. Nedostatni su klinički podaci u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su štetni učinci na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uzimanje ovog lijeka može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima te rada sa strojevima. Ako bolesnik koji uzima amlodipin osjeća vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu to može umanjiti njegovu sposobnost reagiranja. To se može dogoditi posebno na početku liječenja ili prilikom prelaska s druge terapije.

Nakon primjene prve doze ili kod povećanja doze ne savjetuje se upravljati vozilima i raditi sa strojevima tijekom nekoliko sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ramipril

Sigurnosni profil ramiprila uključuje trajni suhi kašalj i reakcije uzrokovane hipotenzijom. Ozbiljne nuspojave obuhvaćaju angioedem, hiperkalijemiju, narušenu funkciju bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Amlodipin

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila, abdominalna bol, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1. navedene su nuspojave zabilježene tijekom liječenja ramiprilom i amlodipinom zasebno. Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Prikaz nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	eozinofilija	-
	Rijetko	smanjenje broja bijelih krvnih stanica (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjenje broja	-

H A L M E D

06 - 03 - 2023

ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
		crvenih krvnih stanica, smanjenje vrijednosti hemoglobina, smanjenje broja trombocita	
	Vrlo rijetko	-	leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	zatajenje koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	-
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	-	alergijske reakcije
	Nepoznato	anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, porast antinuklearnih protutijela	-
Endokrini poremećaji	Nepoznato	sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	povećanje razine kalija u krvi	-
	Manje često	anoreksija, smanjenje teka	-
	Vrlo rijetko	-	hiperglikemija
	Nepoznato	smanjenje natrija u krvi	-
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	depresija, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju	depresija, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница
	Rijetko	konfuzija	konfuzija
	Nepoznato	poremećaj koncentracije	-
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja, omaglica	glavobolja (naročito na početku liječenja), omaglica
	Manje često	vertigo, parestezije, ageuzija, disgeuzija	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezije
	Rijetko	tremor, poremećaj ravnoteže	-
	Vrlo rijetko	-	hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	cerebralna ishemija uključujući ishemijski inzult i tranzitorna ishemijska ataka (TIA), poremećaj psihomotorne sposobnosti, osjećaj žarenja, parosmija	ekstrapiramidni poremećaj
Poremećaji oka	Često		smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Manje često	smetnje vida uključujući zamagljen vid	smetnje vida (uključujući diplopiju)
	Rijetko	konjunktivitis	-
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	-	tinitus
	Rijetko	poremećaj sluha, tinitus	-
Srčani poremećaji	Često	-	palpitacije
	Manje često	ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atriya)
	Vrlo rijetko	-	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	naleti crvenila
	Manje često	naleti crvenila	hipotenzija

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
	Rijetko	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	-
	Vrlo rijetko	-	vaskulitis
	Nepoznato	Raynaudov fenomen	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis, sinuitis, dispneja	dispneja
	Manje često	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	gastrointestinalna upala, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje	mučnina, abdominalna bol, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)
	Manje često	pankreatitis (kod primjene ACE inhibitora iznimno rijetko su prijavljeni slučajevi sa smrtnim ishodom), porast enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva, bol u gornjem abdomenu uključujući gastritis, konstipacija, suha usta	povraćanje, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju), suha usta
	Rijetko	glositis	-
	Vrlo rijetko	-	pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
	Nepoznato	aftozni stomatitis	-
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina	-
	Rijetko	kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje	-
	Vrlo rijetko	-	žutica, hepatitis, porast jetrenih enzima (uglavnom uz kolestazu)
	Nepoznato	akutno zatajenje jetre, kolestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je iznimno rijedak)	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, posebice makulopapularni	-
	Manje često	angioedem; iznimno rijetko opstrukcija dišnih putova zbog angioedema može imati smrtni ishod; pruritus, hiperhidroza	alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem, urtikarija
	Rijetko	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	-
	Vrlo rijetko	reakcija fotoosjetljivosti	angioedem, <i>erythema multiforme</i> , ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotoosjetljivost
	Nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze,	toksična epidermalna nekroliza

H A L M E D

06 - 03 - 2023

ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
		psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	mišićni spazam, mijalgija	oticanje zglobova, mišićni grčevi
	Manje često	artralgija	artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	poremećaj funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, pogoršanje već postojeće proteinurije, povećanje razine ureje u krvi, povećanje razine kreatinina u krvi	poremećaji mokrenja, nokturija, često mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	prolazna erektilna impotencija, smanjenje libida	impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	ginekomastija	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	-	edem
	Često	bol u prsima, umor	umor, astenija
	Manje često	pireksija	bolovi u prsima, bol, malaksalost
	Rijetko	astenija	-
Pretrage	Manje često	-	porast ili smanjenje tjelesne mase

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Vežano za ramipril

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati izrazitu perifernu vazodilataciju (s izrazitom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i zatajenje bubrega. Bolesnike treba pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Preporučene mjere liječenja uključuju primarno detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući i primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II

H A L M E D
06 - 03 - 2023
O D O B R E N O

(angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni djelatni metabolit ramiprila, se iz sistemske cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

Vežano za amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranje u ljudi.

- *Simptomi*

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

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

- *Liječenje*

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranje amlodipinom potrebno je poduzeti potporne mjere za održavanje funkcije kardiovaskularnog sustava, uključujući i učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje cirkulirajućeg volumena i diureze.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u sprječavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. Primjena aktivnog ugljena unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja ramiprila

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

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

Farmakodinamičko djelovanje

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

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

Antihipertenzivni učinak jednostruke doze obično traje 24 sata.

H A L M E D

06 - 03 - 2023

ODOBRENO

Maksimalni antihipertenzivni učinak u nastavku liječenja ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da antihipertenzivni učinak tijekom dugoročne terapije traje 2 godine. Nagli prekid primjene ramiprila ne uzrokuje brzi i pretjerani ponovni porast krvnog tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

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

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 244 hipertenzivne (73% primarno hipertenzivne) djece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici su primali niske, srednje ili visoke doze ramiprila kako bi se postigle koncentracije ramiprilata u plazmi koje odgovaraju rasponu doza od 1,25 mg, 5 mg i 20 mg u odraslih. Nakon 4 tjedana ramipril je bio neučinkovit u ishodu snižavanja sistoličkog krvnog tlaka, ali je pri najvišoj dozi snizio dijastolički krvni tlak. U djece s potvrđenom hipertenzijom ramipril je značajno snizio sistolički i dijastolički krvni tlak pri srednjim i visokim dozama.

Taj učinak nije primijećen u 4-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s postupnim povećanjem doze i naknadnim ukidanjem terapije (engl. *withdrawal study*) u 218 djece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina (75% s primarnom hipertenzijom). Na sve tri ispitivane doze ramiprila temeljene na tjelesnoj težini (niska doza: 0,625 mg do 2,5 mg, srednja doza: 2,5 mg do 10 mg; visoka doza: 5 mg do 20 mg), i dijastolički i sistolički krvni tlak pokazali su umjereni, ali ne i statistički značajan povratak na početno stanje. Ramipril nije pokazao linearni odgovor na dozu u ispitivanoj pedijatrijskoj populaciji.

Mehanizam djelovanja amlodipina

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

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

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

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

Farmakodinamičko djelovanje

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

U bolesnika s anginom pectoris primjena amlodipina jednom na dan povećava ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine pectoris i vrijeme do depresije ST segmenta do 1 mm, a smanjuje i učestalost napadaja angine pectoris i potrošnju tableta gliceril trinitrata.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Primjena u bolesnika s bolešću koronarnih arterija

Učinkovitost amlodipina u sprječavanju kliničkih događaja u bolesnika s bolešću koronarnih arterija procijenjena je u nezavisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju, uz kontrolu placebom, u 1997 bolesnika: Usporedba amlodipina i enalapрила u ograničavanju pojave tromboze (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, CAMELOT). Od ukupnog broja bolesnika 663 je liječeno amlodipinom 5-10 mg, 673 je liječeno enalaprilom 10-20 mg, a 655 je primalo placebo, uz standardnu terapiju statinima, beta-blokatorima, diureticima i aspirinom, a sve u trajanju od 2 godine. Ključni rezultati dobiveni za djelotvornost prikazani su u Tablici 2. Rezultati upućuju na povezanost liječenja amlodipinom s manjim brojem hospitalizacija zbog angine pectoris i postupaka revaskularizacije u bolesnika s bolešću koronarnih arterija.

Tablica 2. Incidencija značajnih kliničkih ishoda u ispitivanju CAMELOT					
Stope kardiovaskularnih događaja, br. (%)				Amlodipin naspram placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer hazarda (95% CI)	P-vrijednost
Primarni ishod ispitivanja					
Poremećaji srčano-žilnog sustava	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Pojedinačne komponente					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46

Reanimirani bolesnici nakon srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nije primjenjivo	0,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Kratice: CI, interval pouzdanosti.					

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamska ispitivanja i klinička ispitivanja na osnovi tjelesne aktivnosti u bolesnika sa zatajenjem srca klase II-IV prema NYHA pokazala su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja mjenog podnošenjem tjelesne aktivnosti, ejijskom frakcijom lijevog ventrikula i kliničkim simptomima.

Ispitivanje uz kontrolu placebom (PRAISE), čiji je cilj bio analizirati bolesnike sa zatajenjem srca klase III-IV prema NYHA koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombiniranog mortaliteta i morbiditeta sa zatajenjem srca.

U dugoročnom, placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) primjene amlodipina u bolesnika sa zatajenjem srca klase III i IV prema NYHA, bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji bi upućivali na primarnu ishemijsku bolest, a koji su dobivali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije utjecao na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U toj je istoj populaciji amlodipin bio povezan s većim brojem slučajeva edema pluća.

Ispitivanje terapije za sprječavanje srčanog udara (ALLHAT)

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta-mortaliteta pod nazivom „Ispitivanje terapije za snižavanje krvnog tlaka i razine lipida u sprječavanju srčanog udara“ (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), s ciljem usporedbe novijih lijekova, odnosno amlodipina 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopirila 10-40 mg/dan (ACE inhibitor), kao terapija prve linije, s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan, u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

Ukupno je randomizirano 33.357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina i više. Bolesnici su praćeni u srednjem vremenu od 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca, uključujući anamnezu infarkta miokarda ili moždanog udara (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili druge dokumentirane aterosklerotične kardiovaskularne bolesti (ukupno 51,5%), šećerna bolest tipa 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili elektrokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni ishod ispitivanja činili su smrtni slučajevi uslijed koronarne bolesti srca ili slučajevi infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu ispitivanja između terapije zasnovane na amlodipinu i one na klortalidonu: relativni rizik 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su, između ostalog, incidenciju zatajenja srca (element kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) koja je bila značajno viša u skupini koja je primala amlodipin nego u onoj koja je primala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, relativni rizik 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nije, međutim, bilo značajnih razlika u mortalitetu kao posljedici svih uzroka između terapije koja se zasnivala na amlodipinu i one koja se zasnivala na klortalidonu: relativni rizik 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Primjena u djece (u dobi od 6 godina i više)

U ispitivanju u koje je uključeno 268 djece u dobi od 6 do 17 godina, s dominantno sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza amlodipina od 2,5 mg i 5,0 mg s placebom pokazala je da su obje doze značajno više snizile sistolički krvni tlak nego placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna. Dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Nije utvrđena ni dugoročna djelotvornost primjene amlodipina u dječjoj dobi na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ramipril

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta; vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema mjerenjima u mokraći, apsorpcija iznosi najmanje 56% i hrana u gastrointestinalnom traktu značajno ne utječe na apsorpciju ramiprila. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon peroralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, postižu se 2 – 4 nakon primjene ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija ramiprilata u plazmi kod doziranja jedanput na dan uobičajenim dozama ramiprila postižu se otprilike četvrtog dana liječenja.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazično. Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat ima produljenu terminalnu fazu eliminacije pri vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon ponovljenih doza ramiprila od 5 do 10 mg jedanput na dan, poluvrijeme koncentracija ramiprilata iznosilo je 13 – 17 sati pri čemu je kod primjene nižih doza (1,25 – 2,5 mg) bilo dulje. Ova je razlika povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata.

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

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje ramiprilata je smanjeno, a bubrežni klirens ramiprilata proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi koje se sporije smanjuju nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je produljen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza pri čemu su razine ramiprila u plazmi u ovih bolesnika bile povećane. Ipak, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika, nisu se razlikovale od onih s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

Dojenje

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ramiprila ispitan je u 30 djece i adolescenata u dobi od 2 do 16 godina s tjelesnom masom od ≥ 10 kg s hipertenzijom. Ramipril se brzo i ekstenzivno metabolizirao u ramiprilat nakon primjene doza od 0,05-0,2 mg/kg. Vršne koncentracije ramiprilata u plazmi dosegnute su unutar 2-3 sata. Klirens ramiprilata u velikoj je mjeri korelira s logaritmom tjelesne težine ($p < 0,01$) i dozom ($p < 0,001$). Klirens i volumen distribucije povećavali su se s dobi djece za svaku dozirnu skupinu. U djece je doza od 0,05 mg/kg dosegla razinu izloženosti koja odgovara odraslima liječenim ramiprilom od 5 mg. Doza od 0,2 mg/kg postigla je višu razinu izloženosti u djece od preporučene maksimalne dnevne doze od 10 mg za odrasle.

Amlodipin

Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne razine u krvi za 6 – 12 sati nakon primijenjene doze. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64 i 80% a volumen raspodjele otprilike 21 L/kg tjelesne mase. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija i eliminacija

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje u 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 godina i 28 bolesnika u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 do 20 mg jednom ili dvaput dnevno. U djece stare 6 do 12 godina i u adolescenata starih 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 odnosno 27,4 L/h za dječake te 16,4 odnosno 21,3 L/h za djevojčice. Uočene su značajne varijacije u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vežano uz ramipril

Akutna toksičnost nije utvrđena kod oralne primjene ramiprila u glodavaca i pasa.

Ispitivanja kronične oralne primjene provedena su u štakora, pasa i majmuna. Znaci promjena elektrolita u plazmi i promjene krvne slike nađeni su u 3 vrste. Kao ekspresija farmakodinamičke aktivnosti ramiprila, izrazito povećanje jukstaglomerularnog aparata primijećeno je u pasa i majmuna u dnevnim dozama od 250 mg/kg/dan. Dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg tjelesne mase na dan štakori, psi i majmuni podnosili su bez štetnih učinaka. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora, kunića i majmuna nisu pokazala teratogena svojstva. Fertilitnost nije bila poremećena u mužjaka i ženki štakora.

Primjena ramiprila u ženki štakora u fetalnom periodu i laktaciji uzrokovala je ireverzibilna oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) u mladunčadi pri dnevnoj dozi od 50 mg/kg ili više.

Sveobuhvatno testiranje mutagenosti s nekoliko sistema testiranja nije dalo dokaze mutagenih ili genotoksičnih svojstava ramiprila.

Prilikom primjene jednokratne doze ramiprila primijećeno je ireverzibilno oštećenje bubrega u vrlo mladih štakora.

Vezano uz amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su kašnjenja termina poroda, dulje trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo učinka na fertilitet štakora koji su tretirani amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene humane doze od 10 mg na osnovi mg/m²). U drugom ispitivanju gdje su mužjaci štakora tretirani amlodipinbesilatom 30 dana u dozi usporedivoj s humanom dozom na osnovi mg/kg, nađeno je smanjenje folikul stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi kao i smanjenje gustoće sperme, broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

* Na osnovi tjelesne mase bolesnika od 50 kg.

Kancerogenost, mutagenost

U štakora i miševa tretiranih 2 godine amlodipinom u hrani u izračunatim koncentracijama koje su osiguravale razine dnevnih doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nije evidentirana kancerogenost.

Najveća doza (za miševu, slično i za štakore dva puta* veće od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovi mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševu, ali ne i za štakore. U ispitivanjima mutagenog učinka amlodipina nije utvrđen utjecaj na razine gena ili kromosoma.

* Na osnovi tjelesne mase bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična tip 200 (LM)
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrsta A
natrijev stearilfumarat

tijelo želatinske kapsule sadrži:

- titanijev dioksid (E171)
- želatina

kapica želatinske kapsule sadrži:

- titanijev dioksid (E171)
- želatina
- željezov oksid, crveni (E172)
- željezov oksid, žuti (E172) za AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule
- željezov oksid, crni (E172) za AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

H A L M E D
06 - 03 - 2023
ODOBRENO

Za jačinu 2,5 mg/5 mg:

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za jačine 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg i 10 mg/5 mg:

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 kapsula u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

60 kapsula u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AMORA 2,5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-481003043

AMORA 5 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-582136867

AMORA 5 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-729149816

AMORA 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-100700683

AMORA 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-774707043

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. rujna 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. ožujka 2023.

H A L M E D
06 - 03 - 2023
ODOBRENO