

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

СУМИЛАР 5mg/5 mg капсула, тврда
СУМИЛАР 5mg/10 mg капсула, тврда
СУМИЛАР 10mg/5 mg капсула, тврда

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

СУМИЛАР 5mg/5 mg капсули: секоја капсула содржи 5 mg рамиприл и 6,934 mg амлодипин бесилат еквивалентно на 5 mg амлодипин.

СУМИЛАР 5mg/10 mg капсули: секоја капсула содржи 5 mg рамиприл и 13,868 mg амлодипин бесилат еквивалентно на 10 mg амлодипин.

СУМИЛАР 10mg/5 mg капсули: секоја капсула содржи 10 mg рамиприл и 6,934 mg амлодипин бесилат еквивалентно на 5 mg амлодипин.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда

СУМИЛАР 5mg/5 mg капсули: тврди желатински капсули, големина бр. 1, капа: нетранспарентна со виолетова боја, тело: нетранспарентно со бела боја. Содржина на капсулата: бел или скоро бел прашок.

СУМИЛАР 5mg/10 mg капсули: тврди желатински капсули, големина бр. 1, капа: нетранспарентна со црвено-кафеава боја, тело: нетранспарентно со бела боја. Содржина на капсулата: бел или скоро бел прашок.

СУМИЛАР 10mg/5 mg капсули: тврди желатински капсули, големина бр. 1, капа: нетранспарентна со темно виолетова боја, тело: нетранспарентно со бела боја. Содржина на капсулата: бел или скоро бел прашок.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Третман на хипертензија кај возрасни.

Сумилар е индициран како субституциона терапија кај пациенти со крвен притисок кој е адекватно контролиран со рамиприл и амлодипин дадени истовремено во исто дозажно ниво.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Сумилар не треба да се користи за почетен третман на хипертензија. Дозата на секоја компонента треба да се индивидуализира во согласност со профилот на пациентот и контролата на крвниот притисок.

Ако е потребна промена на дозата, најпрво треба индивидуално да се одреди режимот на дозирање со користење на поедините компоненти рамиприл и амлодипин, а откако ќе се утврди, може да се премине на терапија со Сумилар.

Препорачаната доза е една капсула на ден. Максималната дневна доза е една капсула 10 mg/10 mg.

Специјални популации

Пациенти со бубрежни оштетувања

За одредување на оптималната почетна доза и дозата на одржување кај пациентите со бубрежни оштетувања, пациентите треба индивидуално да се титрираат со користење на поедините компоненти на Сумилар (рамиприл и амлодипин).

Рамиприл е малку дијализибилен, поради што лекот треба да се администрира неколку часа по спроведувањето на хемодијализата.

Амлодипин не е дијализибилен. Амлодипин треба да се администрира со посебна претпазливост кај пациентите подложени на дијализа.

Во текот на терапијата со Сумилар потребно е мониторирање на бубрежната функција и серумското ниво на калиум. Во случај на влошување на бубрежната функција, со употребата на Сумилар треба да се прекине и да се продолжи со поедините компоненти адекватно прилагодени.

Пациенти со оштетувања на црниот дроб

Максималната дневна доза е 2.5 mg рамиприл.

Постари пациенти

Препорачлива е пониска почетна доза кај постарите пациенти, а зголемувањето на дозата треба да се прави со претпазливост.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Сумилар кај деца не е утврдена. Досегашните достапни податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но врз основа на нив не може да се дадат препораки за дозирање.



Начин на употреба

Бидејќи храната не влијае на апсорпцијата на рамиприл и амлодипин, Сумилар може да се дава независно од земањето на храна. Препорачливо е Сумилар да се зема во исто време од денот.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон рамиприл, амлодипин, други АКЕ инхибитори (инхибитори на Ангиотензин Конвертирачкиот Ензим), дихидропиридински деривати или кон било кој ексципиент наведени во делот 6.1.

еКонтраиндикации поврзани со рамиприл:

Контраиндикации поврзани со рамиприл:

- Истовремена употреба на Сумилар и лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или нарушувања на бубрезите (гломеруларна филтрација (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (видете дел 4.5 и 5.1)
- Рамиприл не треба да се користи истовремено со лекови кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или умерени до тешки нарушувања на бубрежната функција (гломеруларна филтрација (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (видете дел 4.4. и 4.5).
- Историја на ангиоедем (наследен, идиопатски или претходна појава на ангиоедем асоциран од претходна терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs).
- Екстракорпорални третмани при кои доаѓа до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини (видете дел 4.5).
- Сигнификантна билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија кај пациенти со еден функционален бубрег.
- Бременост (видете дел 4.4. и 4.6).
- Рамиприл не смее да се употребува кај пациенти во хипотензивни состојби или состојби на хемодинамска нестабилност.

Контраиндикации поврзани со амлодипин:

- Сериозна хипотензија.
- Шок, вклучувајќи кардиоген шок.
- Хемодинамична нестабилна срцева слабост после акутен миокардијален инфаркт.
- Опструкција на протокот од левата комора (пр. сериозна аортна стеноза).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Претпазливост е потребна кај пациенти кои истовремено примаат диуретици, бидејќи кај овие пациенти може да има деплеција на волуменот и/или солите. Потребен е мониторинг на бубрежната функција и серумското ниво на калиум.

Поврзани со рамиприл

- Двојно блокирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)



Постојат докази дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради ова двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (видете дел 4.5 и 5.1).

Доколку двојна терапија е апсолутно неопходна, смее да се одвива само под надзор на специјалист и континуирано следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не треба да се користат заедно кај пациенти со дијабетска нефропатија.

Специјални популации

- Бременост

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на бременоста. Освен ако не се смета дека е неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибиторот, на пациентите кои планираат бременост колку што е можно поскоро треба да им се даде алтернативен антихипертензивен третман со утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, треба веднаш да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори и да се започне со соодветна алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

- Пациенти со особен ризик од хипотензија

- Пациенти со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем

Кај пациентите со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем постои ризик да дојде до изразен, акутен пад на крвниот притисок и влошување на реналната функција како резултат на АКЕ инхибицијата, посебно ако АКЕ инхибиторот или истовремена терапија со диуретици се аплицира прв пат или при првото зголемување на дозата.

Очекувано е да настане значајно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот кај следните пациенти, поради што е неопходен медицински надзор, вклучувајќи и мониторирање на крвниот притисок:

- пациенти со тешка хипертензија;
- пациенти со декомпензирана конгестивна срцева слабост;
- пациенти со хемодинамски релевантно нарушување на протокот на крв низ левиот вентрикул (на пример стеноза на аорталната или митралната валвула);
- пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија со втор функционирачки бубрег;
- пациенти кај кои постои или може да се развие деплеција на течност или електролити (вклучително пациенти кои се на терапија со диуретици);
- пациенти со хепатална цироза и/или асцитес;
- пациенти на кои треба да им се изврши поголема хируршка интервенција или кои се под анестетици кои предизвикуваат хипотензија.

Пред почеток со терапијата се препорачува да се превземат мерки за корегирање на дехидратацијата, хиповолемијата или деплецијата на електролити (кај пациентите со срцева слабост овие корекции треба внимателно да се изведат по претходна проценка на користа во однос на ризикот од хиперволемија).

- Транзиторна или перзистентна срцева слабост после миокарден инфаркт
- Пациенти со ризик од срцева или церебрална исхемија во случај на акутна хипотензија

Почетокот на третманот изискува специјален медицински надзор.

- *Постари пациенти*

Видете дел 4.2.

- *Хирургија*

Доколку е можно, се препорачува терапијата со АКЕ инхибитори како што е рамиприл да се прекине еден ден пред хируршката интервенција.

- *Следење на бубрежната функција*

Пред, и за време на терапијата треба да се процени функцијата на бубрезите и да се прилагоди дозата особено во првите недели од третманот. Посебно внимателен мониторинг е неопходен кај пациентите со нарушена бубрежна функција (видете дел 4.2). Постои ризик од влошување на бубрежната функција, особено кај пациенти со конгестивна срцева слабост или после ренална трансплантација.

- *Хиперсензитивност/Ангиоедем*

Регистрирана е појава на ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и рамиприл (видете дел 4.8).

Во случај на ангиоедем третманот со рамиприл мора да се прекине и да се примени ургентна медицинска помош. Пациентот треба да се надгледува најмалку 12-24 часа и да се отпушти од болница после целосно повлекување на симптомите.

Регистрирана е појава на интестинален ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го рамиприл (видете дел 4.8). Кај овие пациенти присутни симптоми се абдоминална болка (со или без гадење или повраќање).

- *Истовремена употреба на m-TOR инхибитори (пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)*

Кај пациентите кои истовремено користат m-TOR инхибитори (пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да се појави зголемен ризик за ангиоедем (пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно оштетување) (видете дел 4.5).

- *Анафилактични реакции за време на десензитизација*

Веројатноста и сериозноста на анафилактичните и анафилактоидните реакции на отров од инсекти, и други алергени се зголемени со примена на АКЕ инхибитори. Пред десензитизација треба да се земе предвид привремен прекин на терапијата со рамиприл.



- *Хиперкалиемија*

Покачувања на серумскиот калиум биле забележани кај некои пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и рамиприл. Пациентите со ризик за развој на хиперкалиемија ги вклучуваат оние со бубрежна инсуфициенција, пациенти на возраст (> 70 години), со неконтролиран дијабетес мелитус, или оние кои употребуваат диуретици кои го штедат калиумот, надоместоци на соли кои содржат калиум, или други лекови поврзани со зголемувањата на серумскиот калиум (пр. хепарин, ко-тримоксазол познат како триметоприм /сулфаметоксазол) или состојби како што се дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза. Доколку истовремена употреба на горе-наведените агенси се смета за неопходна, се препорачува редовно следење на серумскиот калиум (видете дел 4.5).

- *Неутропенија/Агранулоцитоза*

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија ретко биле забележани, депресија на коскената срцевина исто така била пријавена кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори. Доколу рамиприл се употребува кај овие пациенти, се советува периодична проверка на бројот на белите крвни клетки, за да се овозможи детекција на можна леукопенија. Се советува почесто надгледување во почетната фаза на третманот и кај пациентите со нарушена бубрежна функција, кај оние со нарушувања во колагенското ткиво (на пр. лупус еритематозус или склеродерма), како и сите пациенти кои се на терапија со други лекови кои може да предизвикаат промени во крвната слика (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

- *Етнички разлики*

АКЕ инхибиторите предизвикуваат повисок степен на ангиоедем кај пациенти од црната раса, во споредба со пациенти од другите раси. Како и останатите АКЕ инхибитори, рамиприл може да биде помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црната раса одколку кај другите раси. Ова најверојатно се должи на повисоката преваленца на хипертензија со ниско ниво на ренин кај хипертензивни пациенти од црната раса.

- *Кашлица*

Регистрирани се случаи на кашлица кај пациентите кои се лекуваат со АКЕ инхибитори. Карактеристично е тоа што кашлицата е непродуктивна, перзистентна и прекинува по прекин на терапијата. Оваа појава треба да се земе во предвид при поставување на диференцијална дијагноза на присутна кашлица.

Поврзани со амлодипин

Безбедноста и ефикасноста на амлодипин кај хипертензивна криза не е утврдена.

Специјални популации

- *Употреба кај пациенти со срцева слабост*

Пациентите со срцева слабост треба внимателно да се лекуваат. Долготрајната плацебо контролирана студија кај пациенти со сериозна срцева слабост (NYHA



класа III и IV) покажала зголемена појава на пулмонарен едем кај пациенти кои се лекуваат со амлодипин во споредба со плацебо групата (видете го делот 5.1). Блокаторите на калциумови канали, вклучувајќи го и амлодипинот треба внимателно да се користат кај пациенти со конгестивна срцева слабост, бидејќи може да го зголемат ризикот од идни кардиоваскуларни појави и смртност.

- *Употреба кај пациенти со оштетена хепатална функција*

Терминалниот полу-живот на амлодипин се пролонгира и AUC вредностите се повисоки кај пациенти со оштетена хепатална функција; препораките за дозирање сеуште не се утврдени. Затоа амлодипин кај овие пациенти треба да се започне со најниската терапевтска доза и да се употребува со посебна претпазливост, и при иницијалниот третман и при зголемување на дозата. Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања може да биде потребно внимателно набљудување и бавна титрација на дозите.

- *Употреба кај постари пациенти*

Потребна е претпазливост кога се зголемува дозата кај оваа старосна група (видете го делот 4.2 и 5.2).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Поврзани со рамиприл

Контраиндицирани комбинации

Екстракорпорални третмани при кои крвта доаѓа до контакт со негативно наелектризиран површини како дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок проток (пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со мала густина со декстран сулфат заради зголемениот ризик од тешки анафилактоидни реакции (видете дел 4.3). Во случаи кога ваквата терапија е неопходна, треба да се користи друг тип на дијализна мембрана или друга класа на антихипертензивни агенци.

Претпазливост при употреба

Соли на калиум, хепарин, диуретици кои го штедат калиумот и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи антагонисти на ангиотензин II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): заради можната појава на хиперкалиемија, потребно е внимателно мониторирање на нивото на калиум.

Триметоприм и фиксни дозни комбинации со сулфаметоксазол (ко-тримоксазол): Зголемена инциденца од хиперкалиемија била забележана кај пациенти кои земаат АКЕ инхибитори и триметоприм и во фиксни дозни комбинации со сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) (видете дел 4.4).

Антихипертензивни (диуретици) и други супстанции со дејство на снижување на крвниот притисок (нитрати, трициклични антидепресиви, анестетици, акутен внес на алокохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулозин, теразосин): можат да го зголемат антихипертензивното дејството на рамиприл (видете дел 4.2 за диуретици).

Клиничките испитувања покажале дека двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку коминирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторот или алискирен е асоцирана со поголема фреквенција на несакани ефекти како хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција) споредено со употреба на единечен RAAS агент (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

Вазопресорни симпатомиметици и други супстанции (на пр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин) кои може да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл: се препорачува следење на крвниот притисок.

Алопуринол, имуносупресиви, системски кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и друг супстанции кои можат да ја променат крвната слика: се зголемува веројатноста од хематолошки реакции (видете дел 4.4).

Литиумови соли: екскрецијата на литиум може да биде редуцирана под дејство на АКЕ инхибиторите и да се зголеми неговата токсичност. Неопходно е следење на нивото на литиум.

Антидијабетични лекови, вклучително и инсулин: можна е појава на хипогликемија. Се препорачува следење на нивото на глукоза во крвта.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови (и ацетилсалицилна киселина): можат да го намалат дејството на намалување на крвниот притисок на рамиприл, може да предизвикаат оштетување на бубрежната функција, што може да резултира со бубрежна инсуфициенција и зголемување на нивото на калиум.

mTOR инхибитори: зголемен ризик од ангиоедем е можен ако пациентите користат истовремено лекови како mTOR инхибитори (темсиrolимус, еверолимус, сиролимус). Потребна е претпазливост при започнувањето на терапијата (видете дел 4.4).

Поврзани со амлодипин

Такролимус: Кога се администрираат заедно со амлодипин постои ризик од зголемено ниво на такролимус во крв. За да се избегне токсичноста со такролимус, потребно е мониторирање на пациентите кои ја користат оваа комбинација за зголемени нивоа на такролимус во крв и подесување на дозата на такролимус доколку е потребно.

Ефекти на други лекови врз дејството на амлодипин

CYP3A4 инхибитори: со истовремена употреба на силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значајно зголемување на плазма концентracијата на амлодипин. Клиничкото значење на овие РК варијации може да биде уште изразено кај постарите лица.

Постои зголемен ризик од хипотензија кај пациенти кои примаат кларитромицин со амлодипин. Потребно е следење на пациентите кога кларитромицин се администрира заедно со амлодипин. Клиничко мониторирање и регулирање на

дозата можат да бидат потребни.

СУРЗА4 индуктори: Не постојат податоци за ефектот на СУРЗА4 индукторите врз амлодипин. Истовремена употреба на СУРЗА4 индукторите (на пр.рифампицин, кантарион) може да доведе до намалена плазматска концентрација на амлодипин. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба на амлодипин и СУРЗА4 индуктори.

Земањето на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут, не се препорачува бидејќи кај некои пациенти може да биде зголемена биорасположивоста, што може да резултира со зголемување на хипотензивниот ефект.

Дантролен (инфузија): Кај животните, се забележани смртоносна вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поради хиперкалиемија по администрација на верапамил и интравенски дантролен. Поради ризикот од хиперкалиемија, се препорачува да се избегнува истовремена употреба на блокатори на калциумовите канали, како што е амлодипин, кај пациенти склони кон малигна хипертермија и во третманот на малигна хипертермија.

Ефекти на амлодипин врз други лекови

Ефектот на амлодипин на намалување на крвниот притисок го потенцира ефектот на намалување на крвниот притисок на другите антихипертензивни лекови.

Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин: Во клиничките испитувања на интеракциите се покажало дека амлодипин не влијае врз фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин: Ко-администрацијата на повеќекратни дози од 10 mg на амлодипин со 80 mg симвастатин резултираше со зголемување за 77% во изложеноста на симвастатин во споредба со единечна терапија со симвастатин. Дозата на симвастатин кај пациенти кои се на терапија со амлодипин треба да се ограничи до 20 mg на ден.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Земајќи ги во предвид ефектите на индивидуалните компоненти од оваа комбинација врз бременоста и лактацијата:

Не се препорачува употреба на Сумилар за време на првите три месеци од бременоста и е контраиндицирана употребата на Сумилар во второто и третото тромесечје од бременоста.

Сумилар не се препорачува во периодот на доење. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Сумилар, земајќи ја во предвид важноста на оваа терапија за мајката.



Бременост

Поврзано со рамиприл

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на бременоста (видете (видете дел 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките испитувања кои се однесуваат на ризикот за можна тератогеност по експозиција на АКЕ инхибитори во првото тромесечје од бременоста не донеле заклучок. Сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Освен ако не се смета дека е неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибиторот, на пациентите кои планираат бременост колку што е можно поскоро треба да им се даде алтернативен антихипертензивен третман со утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, треба веднаш да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

Познато е дека експозицијата на терапија со некој АКЕ инхибитор за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Во случај да настанало изложување на АКЕ инхибитори во второто тромесечје од бременоста, се препорачува да се направи проверка на бубрежната функција со ултразвук и проверка на черепот.

Новородените чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија, олигурија и хиперкалемија (видете дел 4.3 и 4.4).

Поврзано со амлодипин

Не е утврдена безбедната употреба на амлодипин за време на бременост.

Во студии на животни репродуктивна токсичност била забележана во високи дози (видете дел 5.3). Употребата во бременост се препорачува само доколку нема побезбедна алтернатива и после проценка на односот корист/ризик за мајката и фетусот.

Доење

Поврзано со рамиприл

Бидејќи не се достапни информации за употребата на рамиприл за време на доењето (видете дел 5.2), не се препорачува негова употреба и треба да се препорача некоја друга терапија за која е утврден безбедносниот профил при доење, особено кога се работи за новороденче или предвремено родено дете.

Поврзано со амлодипин

Не е познато дали амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Одлуката за продолжување/прекин на доењето или продолжување/прекин на терапијата со амлодипин треба да се направи во однос на користа од доењето на детето и користа од терапијата со амлодипин кај мајката.



Фертилитет

Реверзибилни биохемиски промени во главата на сперматозоидите биле пријавени кај некои пациенти третирани со блокатори на калциумовите канали. Клиничките податоци за потенцијалниот ефект на амлодипин врз плодноста се недоволни. Во студија со еден стаорец, биле пронајдени несакани ефекти врз плодноста кај мажјаците (видете дел 5.3).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Сумилар може да има минорно или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Некои несакани ефекти (пр. симптоми на намален крвен притисок како што се замаеност, главоболка, замор) може да ја нарушат способноста за концентрација и реакција, што претставува ризик во ситуациите кога овие способности се од посебно значење (пр. возење или ракување со машини). Претпазливост е потребна посебно на почетокот на третманот, или при префрлање од терапија со други препарати на терапија со Сумилар.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Безбедносниот профил на рамиприл опфаќа перзистентна сува кашлица и несакани дејства кои се јавуваат како резултат на хипотензијата. Сериозни несакани дејства се: мозочен удар, миокардијален инфаркт, ангиоедем, хиперкалиемија, ренално или хепатално оштетување, панкреатитис, тешки кожни реакции и неутропенија /агранулоцитоза.

Најчесто пријавени несакани реакции во текот на третманот со амлодипин се поспаност, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенило, болки во stomакот, гадење, отоци на глуждовите, едем и замор.

Несаканите дејства кои може да се јават се дефинирани со следната конвенција:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци).

Следните несакани дејства се регистрирани во текот на третманот со рамиприл и амлодипин независно:

Систем орган класа	Фреквенција	Рамиприл	Амлодипин
	Помалку често	Еозинофилија	
	Ретко	Намален број на бели крвни клетки (вклучувајќи и неутропенија или агранулоцитоза), намалување на бројот	

Нарушувања на крвта и лимфниот систем		на црвени крвни клетки, намалување на хемоглобин, намален број на тромбоцити	
	Многу ретко		Леукопенија, тромбоцитопенија
	Непозната	Супресија на коскена срцевина, панцитопенија, хемолитичка анемија	
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретко		Алергиски реакции
	Непозната	Анафилактични или анафилктоидни реакции, зголемени антинуклеарни антитела	
Ендокрини нарушувања	Непозната	Синдром на несоодветно лачење на антидиуретски хормон (SIADH)	
Метаболни и нутритивни нарушувања	Често	Зголемени вредности на калиум во крвта	
	Помалку често	Анорексија, намален апетит	
	Многу ретко		Хипергликемија
	Непозната	Намалени вредности на натриум во крвта	
Психијатриски нарушувања	Помалку често	Депресија на расположение, анксиозност, нервоза, немир, нарушен сон вклучувајќи и сомноленција	Несоница, промени во расположението (вклучувајќи анксиозност), депресија
	Ретко	Конфузна состојба	Конфузија
	Непозната	Нарушено внимание	
Нарушувања на нервниот систем	Често	Главоболка, замаеност	Сомноленција, замаеност, главоболка, (посебно на почетокот на третманот)
	Помалку често	Вертиго, парестезија, агеија, дисгезија	Тремор, дисгезија, синкопа, хипоестезија, парестезија
	Ретко	Тремор, нарушување во рамнотежата	
	Многу ретко		Хипертонија, периферна невропатија
		Церебрална исхемија	

	Непозната	вклучувајќи исхемичен мозочен удар и транзитoren исхемичен напад, нарушени психомоторни способности, чувство на печење, паросмија	Екстрапирамидални нарушувања
Нарушувања на окоото	Помалку често	Визуелни нарушувања, вклучувајќи заматен вид	Визуелни нарушувања (вклучувајќи диплопија)
	Ретко	Коњуктивитис	
Нарушувања на увото и лабиринтот	Помалку често		Тинитус
	Ретко	Нарушен слух, тинитус	
Срцеви нарушувања	Често		Палпитации
	Помалку често	Миокардијална исхемија вклучувајќи ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардија, аритмија, палпитации, периферен едем	
	Многу ретко		Миокарден инфаркт, аритмија, (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)
Васкуларни нарушувања	Често	Хипотензија, ортостатска хипотензија, синкопа	Црвенило на лице
	Помалку често	Црвенило на лице	Хипотензија
	Ретко	Васкуларна стеноза, хипоперфузија, васкулитис	
	Многу ретко		Васкулитис
	Непозната	Raynaud's феномен	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	Непродуктивна надразителна кашлица, бронхитис, синуситис, диспнеа	
	Помалку често	Бронхоспазам, вклучувајќи влошување на астма, назална конгестија	Диспнеа, ринитис
	Многу ретко		Кашлица
	Често	Гастроинтестинална инфламација, нарушено варење на храната, абдоминален дискомфорт,	 Стомачна болка, мачнина

Гастроинтестинални нарушувања		диспепсија, гадење, дијареа, повраќање	
	Помалку често	Панкреатитис, (пријавени се многу ретки случаи со фатален исход при апликација на АКЕ инхибитори), зголемени ензими на панкреасот, ангиоедем на тенкото црево, горна абдоминална болка вклучувајќи и гастритис, констипација, сува уста	Повраќање, диспепсија, нарушена перисталтика (вклучувајќи дијареа и опстипација), сува уста
	Ретко	Глозитис	
	Многу ретко		Панкреатитис, гастритис, гингивална хиперплазија
	Непозната	Афтозен стоматитис	
Хепатобилијарни нарушувања	Помалку често	Зголемени хепатални ензими и/или конјугиран билирубин	
	Ретко	Холестатска жолтица, хепатоцелуларни оштетувања	
	Многу ретко		Хепатитис, жолтица, зголемени хепатални ензими *
	Непозната	Акутна хепатална инсуфициенција, холестатски или цитолитички хепатитис (фатален исход е регистриран во исклучителни ситуации)	
	Често	Кожен осип, посебно макулопапулозен	
	Помалку често	Ангиоедем (во многу ретки случаи последователната опструкција на дишните патишта поради ангиоедемот може да има летален исход), пруритус, хиперхидроза	Алопеција, пурпура, кожна дисколорација, хиперхидроза, пруритус, раш, егзантем
	Ретко	Ексфолијативен дерматитис, уртикарија, онихолиза	
			Ангиоедем, еритем мултиформен,

Кожни и поткожно ткивни нарушувања	Многу ретко	Фотосензитивни реакции	уртикарија, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром, Квинкеов едем, фотосензитивност
	Непозната	Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson синдром, еритем мултиформен, пемфигус, влошување на псоријазата, псоријазиформен дерматитис, пемфигоиден или лихеноиден егзантем или енантем, алопеција	
Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања	Често	Мускулни спазми, миалгија	Оток на глуждовите
	Помалку често	Артралгија	Артралгија, миалгија, мускулни грчеви, болка во грбот
Ренални и уринарни нарушувања	Помалку често	Ренално оштетување вклучувајќи акутно ренално затајување, зголемена екскреција на урина, влошување на постоечката протеинурија, зголемено ниво на уреа во крвта, зголемено ниво на креатинин во крвта	Проблеми со мокрењето, ноктурија, зголемена уринарна фреквенција
Нарушувања на репродуктивниот систем	Помалку често	Транзиторна еректилна импотенција, намалено либидо	Импотенција, гинекомастија
	Непозната	Гинекомастија	
Општи нарушувања и сосостојби на местото на апликација	Често	Градна болка, замор	Едем, замор
	Помалку често	Пирексија	Болка во градите, астенија, болка, малаксаност
	Ретко	Астенија	
Испитувања	Помалку често		Зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина

* - Најчесто со холестаза



Пријавување на несаканите дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Поврзано со рамиприл

Симптоми на предозирање со АКЕ инхибитори се: изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија, шокова состојба), брадикардија, електролитен дисбаланс и ренална инсуфициенција.

Пациентите треба внимателно да се следат и доколку има потреба треба да се примени симптоматска и супортивна терапија. Предложени терапевски мерки се: примарна детоксификација (гастрична лаважа, администрација на адсорбенти) и мерки за подобрување на хемодинамската стабилност, вклучувајќи апликација на алфа 1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат (активниот метаболит на рамиприл) слабо се отстранува од циркулацијата со помош на хемодијализа.

Поврзано со амлодипин

Постојат ограничени податоци за предозирање кај луѓе.

Симптоми

Достапните податоци укажуваат дека големо предозирање може да резултира со прекумерна периферна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Пријавена е и означена и веројатно пролонгирана системска хипотензија која може да вклучи и шок со фатален исход.

Третман

Во случај на клинички значајна хипотензија како резултат на предозирање со амлодипин, потребно е активно следење на срцето и функцијата на белите дробови, дигање на рацете и нозете како и контрола на циркулирачкиот волумен на течности и продукцијата на урина.

Употребата на вазоконстриктор може да биде корисна за поправање на васкуларниот тонус и крвниот притисок, доколку неговата употреба не е контраиндицирана. Интравенозна примена на калциум глуконат може да биде корисна за подобрување на ефектите на блокадата за влез на калциум. Во некои случаи може да е од корист гастрична лаважа. Се покажало дека кај здрави доброволци примената на активен јаглен 2 часа после употребата на 10 mg амлодипин ја намалува стапката на апсорбција на амлодипин. Амлодипин се сврзува со плазма протеините, и веројатно дијализата не би била корисна.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група:

Инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим и блокатор на калциумовите канали

АТС код: C09BB07

Рамиприл

Механизам на дејство

Рамиприлат, активниот метаболит на про-лекот рамиприл го инхибира ензимот дипептидил-карбоксил-пептидаза I (синоними: ангиотензин конвертирачки ензим, кининаза II). Во плазмата и ткивата, овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активна вазоконстрикторна супстанција ангиотензин II како и разложувањето на активниот вазодилататор брадикинин.

Редуцираното создавање на ангиотензин II и инхибицијата на разградбата на брадикинин резултираат со вазодилатација.

Ангиотензин го стимулира и ослободувањето на алдостерон; рамиприлат доведува до редукција на секрецијата на алдостерон. Кај пациентите од црната раса, хипертензивните пациенти (обично хипертоничари со ниско ниво на ренин) просечниот одговор кон монотерапијата со АКЕ инхибитор е послаб споредено со пациенти од бела раса.

Фармакодинамски ефекти

Антихипертензивен ефект

Апликацијата на рамиприл доведува до изразена редукција на периферниот васкуларен (артериски) отпор. Обично нема големи измени во реналниот крвен проток и степенот на гломеруларна филтрација. Апликацијата на рамиприл кај пациенти со хипертензија води до редукција на крвниот притисок (во супинална и исправена положба на телото) без да доведе до компензаторен пораст на срцевата фреквенција. По перорална апликација на единечна доза рамиприл антихипертензивниот ефект кај повеќето пациенти се јавува по 1-2 часа.

Максимален ефект е регистриран 3-6 часа по перорална апликација на единечна доза од лекот а антихипертензивниот ефект трае околу 24 часа.

При континуирана апликација на рамиприл максимален антихипертензивен ефект обично се постигнува по околу 3-4 недели терапија. Докажано е дека антихипертензивниот ефект се одржува по долготрајна апликација на рамиприл (2 години).

Наглиот прекин на терапијата со рамиприл не резултира со брз и нагол пораст на крвниот притисок.

Клиничка ефикасност и безбедност

Кардиоваскуларна превенција

Беше изведена превентивна плацебо-контролирана студија (HOPE- студија) во која кај повеќе од 9200 пациенти рамиприл беше додаден на стандардната терапија. Во студијата беа вклучени пациенти со зголемен ризик од кардиоваскуларна болест во атеротромбоза (историја на коронарна срцева болест, инсулт или периферно



васкуларно нарушување) или дијабетес мелитус со присутен најмалку еден дополнителен фактор на ризик (потврдена микроалбуминурија, хипертензија, зголемено ниво на тотален холестерол, ниско ниво на HDL холестерол или пушачи). Студијата покажала дека рамиприл статистички значително ја намалува инциденцата на миокардијален инфаркт, смрт од кардиоваскуларни причини и удар, употребен сам или во комбинација (примарно комбинирани настани).

Резултати од HOPE студијата

	Рамиприл	Плацебо	Релативен ризик (95% ci)	p-вредност
	%	%		
Сите пациенти	n=4,645	N=4,652		
Примарни комбинирани параметри	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
<i>Миокардијален инфаркт</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Смрт од кардиоваскуларно потекло</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>Инсулт</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Секундарни параметри				
<i>Смрт од која било причина</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Потреба за реваскуларизација</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Хоспитализација заради нестабилна ангина</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Хоспитализација заради срцева инсуфициенција</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Компликации асоцирани со дијабетес</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Во MICRO-HOPE студијата (субстудија на HOPE) кај 3577 пациенти на возраст од 55 години (без горна старосна граница) од кои поголем број со дијабетес мелитус тип 2 (и најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик) нормотензивни или хипертензивни, беше испитан ефектот на рамиприл 10 mg како дополнување на актуелниот медицински режим наспроти плацебо. Примарната анализа на резултатите од студијата покажа дека кај 117 (6.5%) од рамиприл групата и 149 (8.4%) од плацебо групата се јави нефропатија што соодветствуваше на RRR 24%; 95%CI (3-40), p=0.027.

Педијатриска популација

Во рандомизирана, дупло-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија каде биле вклучени 244 педијатриски пациенти со хипертензија (73% примарна хипертензија), на возраст од 6-16 години, пациентите примиле ниска, средна и висока доза на рамиприл за постигнување на плазма концентрации на рамиприлат кои се во сооднос со опсегот на дозата за возрасни од 1,25mg, 5mg и 20mg на основа на телесната тежина. На крајот од 4-те недели, рамиприл бил неефикасен во крајната точка на намалување на систолниот крвен притисок, а го намалил дијастолниот крвен притисок со употреба на највисоката доза. И средните и високите дози од рамиприл покажале значителна редукција и на систолниот и на дијастолниот крвен притисок кај деца со потврдена хипертензија.



Овој ефект не се појавил во рандомизирана двојно-слепа студија со зголемување на дозата и со откажување во траење од 4 недели, а која била изведена кај 218 педијатриски пациенти од 6-16 годишна возраст (75% примарна хипертензија), каде и дијастолните и систолните крвни притисоци покажале мало отскокнување, но не и статистички значајно враќање кон основната линија при употреба на сите три дози [ниска доза (0.625mg - 2.5 mg), средна доза (2.5mg -10mg) или висока доза (5mg – 20mg)] на рамиприл врз основа на тежината. Во педијатриската популација која е проучувана рамиприл не покажува линеарен дозен одговор.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Истовремено користење на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор било испитувано во две големи рандомизирани и контролирани студии - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или пациенти со дијабетес мелитус тип 2 пропратен со оштетување на некој орган. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетска нефропатија.

Овие студии не покажале сигнификантна корист на реналниот или кардиоваскуларниот исход и морталитетот, додека пак во споредба со монотерапија забележан е зголемен ризик за хиперкалемија, хипотензија и акутно оштетување на бубрезите. Поради сличните фармакодинамски карактеристики овие резултати важат и кај другите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори.

Според ова, комбинацијата на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор не треба да се користи кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана да го тестира бенефитот од додавање на алискирен на стандарданата терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или и двете. Студијата била рано прекината поради ризикот од несакани ефекти. Кардиоваскуларна смрт и удар биле пофреквентни кај групата која примала алискирен во споредба со групата која примала плацебо. Исто така сериозни несакани ефекти (хиперкалемија, хипотензија, ренална дисфункција) биле пофреквентни кај групата која примала алискирен.

Амлодипин

Механизам на дејство

Амлодипин е калциум антагонист кој го инхибира инфлуксот на калциумови јони во срцевите и васкуларните мазни мускули. Механизмот на антихипертензивно дејство е резултат на директното релаксирачко дејство на васкуларните мазни мускули.

Механизмите на антиангиналното дејство на амлодипин не се во потполност објаснети, но сепак тоа се должи веројатно на:

1. Амлодипин ги проширува периферните артериоли и на тој начин ја намалува вкупната периферна отпорност (по-оптоварување), односот на притисокот, генерално без рефлексна тахикардија и понатамошни намалување на миокардијалната потрошувачка на кислород и потреби за кислород.



2. Дилатацијата на коронарните артерии и артериоли во нормалните и исхемичните региони ја подобрува миокардијалната достава на кислород. Амлодипин ги намалува спазмите на големите коронарни артерии и го враќа во нормална состојба протокот на крв кај пациенти со вазоспастична ангина (Prinzmetal ангина). Кај пациенти со хипертензија, употребата еднаш на ден дава клинички сигнификантно намалување на крвниот притисок (во лежечка и стоечка положба) кое трае 24 часа. Поради бавното дејство акутна хипотензија не е случај при употреба на амлодипин. Амлодипин не покажува несакани метаболни ефекти или промени во липидите во плазмата и може да се употребува кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

Употреба кај пациенти со срцева слабост

Долготрајно плацебо контролирано испитување (PRAISE 2) покажало дека амлодипин немал ефект врз вкупната или кардиоваскуларната смртност кај пациенти со компензирано срцево оштетување класа III-IV без клинички симптоми или објективни сугестивни податоци за постоечка исхемична болест, на стабилни дози на ACE инхибитори, дигиталис и диуретици. Кај истата популација, лекувањето со амлодипин било поврзано со зголемени извештаи на појава на пулмонарен едем.

Студија за третман за превенција на срцев удар (ALLHAT)

Рандомизирана двојно слепа морбидитет-морталитет студија наречена Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) била спроведена со цел да се споредат нови терапии: амлодипин 2.5-10mg/d (калциум антагонист) или лизиноприл 10-40mg/d (ACE инхибитор) како терапии од прв избор на веќепостоечката од тиазиден диуретик, хлорталидон 12.5-25mg/d кај слаба до средна хипертензија. Вкупно 33,357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 год или постари биле следени 4.9 години. Пациентите имале барем уште еден CHD (Coronary Heart Disease) ризик фактор вклучувајќи: претходен миокардијален инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред вклучување во студијата), друга атеросклеротична кардиоваскуларна болест (51.5 %), тип 2 дијабетес (36.1%), HDL-C < 35 mg/dl (11.6 %), лева вентрикуларна хипертрофија дијагностицирана при ЕКГ или ехо (20.9 %), пушење (21.9 %).

Првичниот резултат бил составен од фатална коронарна срцева болест и нефатален миокардијален инфаркт. Немало разлика помеѓу крајниот резултат од терапијата со амлодипин и терапијата со хлорталидон: RR 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Помеѓу секундарните резултати инциденцата за срцева слабост била многу повисока кај групата што примала амлодипин во споредба со таа што примала хлорталидон (10.2% во споредба со 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Сепак немало значајни разлики во моратлитетот помеѓу терапијата со амлодипин и терапијата со хлорталидон. RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Употреба кај деца (6 години и постари)

Во студија која вклучува 268 деца на возраст од 6-17 години со претежно секундарна хипертензија, споредбата на 2,5 mg доза и 5 mg доза на амлодипин со плацебо, покажало дека двете дози го редуцираат систолниот крвен притисок значајно повеќе од плацебото. Разликата меѓу двете дози не е статистички значајна.

Долготрајните ефекти на амлодипин на растот, пубертетот и општиот развој не се проучени. Долготрајната ефикасност на амлодипин на терапијата во детството со

цел редуцирање на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет во зрела возраст исто така не е проучена.

Европската Медицинска Агенција (ЕМА) отстапи од обврската за приложување на резултати од студии со ramipril/amlodipine кај сите субјекти од педијатриска популација за одобрената индикација (видете дел 4.2 за информација за употреба кај деца).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Рамиприл

Апсорпција

После орална администрација, рамиприл брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, а максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 1 час. Степенот на ресорпција изнесува најмалку 56% одредено според уринарната елиминација на лекот и врз него не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт. По перорална апликација на дози од 2.5mg и 5mg рамиприл, биорасположивоста на активниот метаболит рамиприлат изнесува 45%. Максимална плазматска концентрација на рамиприлат (единствениот активен метаболит на рамиприл) се постигнува 2-4 часа по апликација на лекот. При секојдневна апликација на вообичаените дози од рамиприл стабилна плазматска концентрација на рамиприлат се постигнува на четвртиот ден од третманот.

Дистрибуција

Околу 73% од рамиприл и 56% од рамиприлат се наоѓаат врзани за протеините од плазмата.

Метаболизам

Рамиприл скоро целосно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазински естер, дикетопиперазинска киселина и глукурониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминација

Метаболитите на лекот примарно се елиминираат преку урината. Плазматската концентрација на рамиприлат се намалува полифазно. Заради потентното сатурабилно врзување за АКЕ и бавната дисоцијација од ензимот, регистрирана е пролонгирана терминална фаза на елиминација при постоење на многу ниски концентрации на рамиприлат во плазмата. При примена на мултипли дози на рамиприл, со дозирање еднаш на ден, ефективниот полу-живот на рамиприлат беше 13-17 часа (по апликација на доза од 5-10mg) и подолг (по апликација на пониски дози од 1.25-2.5mg). Оваа разлика се должи на сатурабилноста на капацитетот на ензимот АКЕ да го врзува рамиприлатот. Пероралната апликација на единечна доза рамиприл не резултира со присуство на рамиприл и негови метаболити во мајчиното млеко: не е познат ефектот од апликација на мултипли дози од лекот.

Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на рамиприлат бидејќи реналниот клиренс на рамиприлат е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова резултира со зголемена концентрација на рамиприл во плазмата која опаѓа побавно споредено со пациентите со нормална ренална функција.



Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб метаболизмот на рамиприл и рамиприлат е намален заради намалената активност на хепаталните естерази. Кај овие пациенти регистрирана е зголемена концентрација на рамиприл во плазмата. Максималната плазматска концентрација на рамиприлат која е регистрирана кај овие пациенти не се разликува од Стах кај пациенти со нормална хепатална функција.

Лактација

Една единечна перорална доза од 10mg рамиприл покажува недетектибилно ниво во млекото на мајката. Сепак ефектот на повеќе дози не е познат.

Педијатриска популација

Фармакокинетичкиот профил на рамиприл бил проучуван кај 30 педијатриски хипертензивни пациенти, од 2-16 години старост, со тежина 10kg. После дози од 0.05 до 0.2mg/kg, рамиприл брзо се метаболизира до рамиприлат. Пик плазма концентрациите на рамиприлат се појавиле во тек на 2-3 часа. Клиренсот на рамиприлат во висок степен е во корелација со log од телесната тежина ($p < 0.01$) како и од дозата ($p < 0.001$). Клиренсот и волуменот на дистрибуција се зголемуваат со секое зголемување на староста на децата за секоја дозна група. Дозата од 0.05mg/kg кај деца достигнале нивоа на изложување кои се во споредба со оние кај возрасни кои биле третирани со рамиприл 5mg. Доза од 0.2mg/kg резултирала со нивоа на изложување повисоки од максималната предложена доза од 10 mg на ден кај возрасни.

Амлодипин

Апсорбција, дистрибуција и врзување за плазма протеините

По перорална употреба на терапевтски дози, амлодипин добро се апсорбира со највисока плазма концентрација помеѓу 6-12 после употреба. Апсолутната биорасположивост на непроменетата активна супстанца е приближно 64-80%. Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 21 L/kg. Ин витро студиите покажале дека плазма протеинското врзување е приближно 97,5%.

Биорасположивоста на амлодипин не е под влијание на истовремената употреба на храна.

Метаболизам и елиминација

Плазматскиот полу-живот варира помеѓу 35 и 50 часа и е конзистентна со еднаш дневно дозирање.

Амлодипин екстензивно се метаболизира во неактивни метаболити. Приближно околу 60% се исфрла преку урината, од кое 10% како непроменета форма.

Употреба кај деца

Популациска РК студија била изведена кај 74 хипертензивни деца на возраст од 12 месеци до 17 години (со 34 пациенти на возраст од 6 до 12 години и 28 пациенти на возраст од 13-17 години) кои примаат амлодипин помеѓу 1,25 и 20 mg дадени еднаш на ден или два пати на ден. Кај деца на возраст од 6-12 години и кај адолесценти од 13-17 години типичниот орален клиренс (CL/F) бил 22,5 и 27,4 L/h соодветно кај мажи и 16,4 и 21,3 L/h соодветно кај жени. Забележана била голема варијабилност во експозицијата помеѓу индивидуи. Ограничен е бројот на податоци кај деца под 6 годишна возраст.



Употреба кај постари пациенти

Времето потребно за постигнување највисока плазматска концентрација на амлодипин е исто како и кај помлади пациенти. Клиренсот на амлодипин има тенденција на намалување што резултира со зголемување на “делот под кривата” (AUC), и полу-животот на елиминација кај постари пациенти. Зголемувањето на AUC и елиминацискиот полу-живот кај пациенти со конгестивна срцева слабост било во рамките на очекувањата за таа возрастна група.

Пациенти со оштетена хепатална функција

Постојат многу малку клинички податоци за администрација на амлодипин кај пациенти со оштетена хепатална функција. Ваквите пациенти имаат намален клиренс на амлодипин, што резултира со подолг полуживот и зголемување на AUC за околу 40-60%.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Поврзано со рамиприл

Пероралната апликација на рамиприл кај глодари и кучиња не резултираше со акутно токсично дејство на лекот. Беа спроведени студии со хронична перорална апликација на рамиприл кај стаорци, кучиња и мајмуни. Кај сите 3 видови беа утврдени промени во електролитниот статус и крвната слика. Фармакодинамиската активност на рамиприл резултираше со изразено зголемување на јукстагломеруларниот апарат при примена на дневни дози од 250mg/kg/ден кај кучиња и мајмуни.

Не беа регистрирани штетни ефекти при апликација на дози од 2, 2.5 и 8 mg/kg/ден кај стаорци, кучиња и мајмуни, соодветно.

Податоците од студиите за репродуктивна токсичност спроведени кај стаорци, зајаци и мајмуни не укажаа на тератоген ефект на лекот.

Не беше забележано нарушување на фертилитетот кај машките и женските примероци.

Употребата на рамиприл во доза од $\geq 50\text{mg/kg}$ кај женки на стаорци за време на феталниот период и лактацијата резултираше со иреверзибилно оштетување на бубрезите (дилатација на реналниот пелвис) на младенчињата.

Резултатите од обемните испитувања за мутагенсот со вклучени неколку тест системи не укажуваат на мутагено или генотоксично дејство на лекот.

Кај многу млади стаорци беше забележано иреверзибилно оштетување на бубрезите после употребата на единечна доза на рамиприл.

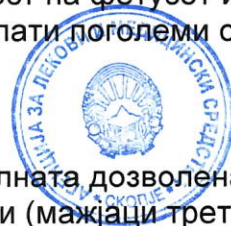
Поврзано со амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивните испитувања кај животни покажале одложено породување, зголемени породилни болки и зголемена стапка на смртност на фетусот и новороденчињата при употреба на високи дози, околу 50 пати поголеми од максималната дозволена доза за луѓе во mg/kg.

Нарушување на фертилитетот

Во дози од 10 mg/kg/дневно (8 пати* повисоки од максималната дозволена доза кај луѓе) не е забележан ефект врз фертилитетот кај старорци (мажјаци третирани 64



дена и женки третирани 14 дена пред парење) третирани со амлодипин. Во друга студија со стаорци каде мажјаците биле третирани со амлодипин 30 дена во дози споредливи со дозите за луѓе во mg/kg, забележано е намалување на фоликуло стимулирачки хормон и тестостерон во плазма, намалена густина на сперма, број на зрели сперматозиди и Sertoli клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Стаорци и глувци третирани со амлодипин во храна во времетраење од две години, во концентрации искалкурани да обезбедат дневни дози од 0.5, 1.25 и 2.5 mg/kg/дневно не покажале знаци на карциногеност. Највисоката доза (слична за глувци, а два пати повисока од максималната највисока препорачана доза за стаорци) била блиску до максималната толерирачка доза за глувци, но не и за стаорци. Студиите за мутагеност не покажале промени на гените или хромозомите. *базирано на пациенти со тежина од 50kg.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Содржина на капсулата

Целулоза, микрокристална
Калциум хидроген фосфат, безводен
Пченкарен скроб, прежелатинозен
Натриум скроб гликолат (тип А)
Натриум стеарил фумарат

Сид на капсулата (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg)

Железен оксид црвен (E172)
Титаниум диоксид (E171)
Желатин

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

36 месеци.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригинално пакување заради заштита од светлина

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

PA/ Aluminium/PVC/Aluminium блистери
Големина на пакување: 28 капсули



6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ РАКУВАЊЕ

Нема специјални препораки.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр 33., Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

СУМИЛАР 5mg/5 mg капсули: 15-9540/6

СУМИЛАР 5mg/10 mg капсули:15-9541/2

СУМИЛАР 10mg/5 mg капсули:15-9542/2

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2018

