

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АМОРА 2,5 mg/5 mg тврди капсули
АМОРА 5 mg/5 mg тврди капсули
АМОРА 10 mg/5 mg тврди капсули
АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули
ramipril/amlodipine

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

АМОРА 2,5 mg/5 mg тврди капсули: една тврда капсула содржи 2,5 mg рамиприл и 5 mg амлодипин во форма на амлодипин бесилат.

АМОРА 5 mg/5 mg тврди капсули: една тврда капсула содржи 5 mg рамиприл и 5 mg амлодипин во форма на амлодипин бесилат.

АМОРА 10 mg/5 mg тврди капсули: една тврда капсула содржи 10 mg рамиприл и 5 mg амлодипин во форма на амлодипин бесилат.

АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули: една тврда капсула содржи 10 mg рамиприл и 10 mg амлодипин во форма на амлодипин бесилат.

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула.

АМОРА 2,5 mg/5 mg тврди капсули: тврда желатинска капсула, големина 1, со непросирно тело со бела боја и непросирна капачка со бледо розова боја; капсулата содржи бел или скоро бел прашок.

АМОРА 5 mg/5 mg тврди капсули: тврда желатинска капсула, големина 1, со непросирно тело со бела боја и непросирна капачка со розова боја; капсулата содржи бел или скоро бел прашок.

АМОРА 10 mg/5 mg тврди капсули: тврда желатинска капсула, големина 1, со непросирно тело со бела боја и непросирна капачка со темно розова боја; капсулата содржи бел или скоро бел прашок.

АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули: тврда желатинска капсула, големина 1, со непросирно тело со бела боја и непросирна капачка со кафеава боја; капсулата содржи бел или скоро бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

АМОРА е индицирана за лекување на хипертензија како супституциска терапија кај возрасни болни кај кои е постигната контрола на болеста со истовремената примена на определени препарати, со истите дози во комбинација, ама во одделни таблети.



4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Препорачана дневна доза е 1 капсула со пропишана јачина.

Фиксна комбинација на лекови не е соодветна за иницијална терапија.

Ако е потребно дозирањата да се прилагодат, тоа е можно исклучително одделно со поединечни компоненти, а по титрација на соодветните дози на секоја компонента посебно може да се премине на фиксна комбинација во соодветната доза.

Болни кои се лекуваат со диуретици

Се препорачува претпазливост кај болните кои се лекуваат со диуретици бидејќи кај овие болни може да се јави недостаток на течноста и/или солта. Потребно е да се следат функцијата на бубрезите и нивото на калиум во серумот.

Посебни популации

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Кај болните со благо до умерено оштетување на црниот дроб не се утврдени точни упатства за дозирање, затоа дозата треба внимателно да се одбере и да се почне со пониските дози (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2).

Фармакокинетските својства на амлодипин не се испитани во случаевите на тешко оштетување на црниот дроб. Во случај на болни со тешко оштетување на црниот дроб дозирањето на амлодипин треба да се почне со најниската доза и постепено да се титрира.

Кај болни со тешко оштетување на црниот дроб терапијата со рамиприл треба да се почне со строг лекарски надзор, а максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Фиксна комбинација на рамиприл и амлодипин се препорачува да им се дава само на болните на кои по титрација им е определена доза од 2,5 mg рамиприл како оптимална доза на одржување.

Болни со нарушена функција на бубрезите

За да се утврди оптималната почетна доза и доза на одржување кај болни со нарушена функцијата на бубрезите, дозите треба да се наместат индивидуално со поединечна титрација на дозите на рамиприл и амлодипин (за деталите видете ги Збирните извештаи за особините на лекот на поединечни препарати).

Кај болни со нарушена функција на бубрезите не е потребно да се приспособи дозата на амлодипин.

Амлодипинот не се отстранува со дијализата. Амлодипинот треба со особена претпазливост да се применува кај болните кои се на дијализа (видете го поглавјето 4.4).

Кај болни со нарушена функција на бубрезите дневната доза на рамиприл се одредува според вредностите на клиренс на креатининот:

- ако клиренсот на креатининот е ≥ 60 ml/min, не е потребно да се приспособува почетната доза на рамиприл (2,5 mg/ден); најголема дозволена доза е 10 mg
- ако клиренсот на креатининот е помеѓу 30-60 ml/min, не е потребно да се приспособува почетната доза на рамиприл (2,5 mg дневно); најголема дозволена доза е 5 mg
- ако клиренсот на креатининот е помеѓу 10-30 ml/min, почетната доза на рамиприл е 2,5 mg дневно, а најголема дозволена дневна доза е 5 mg
- кај хипертензивни болни на хемодијализа: рамиприлот слабо се отстранува со дијализа, почетната доза изнесува 1,25 mg дневно, а најголемата дозволена дневна доза е 5 mg; лекот треба да се примени неколку часа по спроведувањето на хемодијализата



За време на лекување со фиксна комбинација на рамиприл и амлодипин потребно е да се следат функцијата на бубрезите и вредноста на калиумот во серумот. Во случај на влошување на функцијата на бубрезите, треба да се прекине примената на овој лек и наместо фиксната комбинација треба да се дадат поединечните компоненти во соодветните, приспособени дози.

Постари болни

Кај постари болни амлодипинот може да се применува во вообичаените дози, но сепак се препорачува претпазливост при зголемувањето на дозата (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2).

Почетната доза на рамиприл мора да биде пониска, а подоцнежната титрација мора да биде постепена поради поголема веројатност за појава на несакани дејства.

Не се препорачува примената на фиксни комбинации на рамиприл и амлодипин кај стари и слаби болни.

Педијатриска популација

Не се препорачува примената на фиксни комбинации на рамиприл и амлодипин кај деца и адолесценти помлади од 18 години, заради недоволни податоци за безбедноста на примената и делотворноста.

Начин на примена

За перорална употреба.

Се препорачува лекот да се зема еднаш дневно, во исто време на денот, независно од оброкот. Капсулата не смее да се цвака или крши. Капсулата треба да се проголта со доволна количина на течност. Не смее да се зема со сок од грејпфрут.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Во врска со рамиприл

- ангиоедем во анамнеза (наследен, идиопатски или ангиоедем предизвикан со претходната примена на АСЕ инхибитори или антагонисти на рецептори на ангиотензин II)
- екстракорпорални лекувања кај кои крвта доаѓа во контакт со површини на негативен полнеж (видете го поглавјето 4.5).
- сигнификантна билатерална стеноза на бубрежните артерии или стеноза на бубрежната артерија во еден функционален бубрег
- второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.4 и 4.6)
- рамиприлот не смее да се применува во хипотензивни или хемодинамски нестабилни болни
- истовремената примена на лекот АМОРА со лекови кои содржат алискирен контраиндицирана е кај болни со шеќерна болест или со оштетување на бубрезите ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).
- истовремената примена со сакубитрил/валсартан. Лекувањето со рамиприл не треба да започнува пред да поминат 36 часа од последната доза на сакубитрил / валсартан (видете ги поглавјата 4.4. и 4.5.).

Во врска со амлодипин

- тешка хипотензија
- шок (вклучувајќи кардиоген шок)
- опструкција на излезниот тракт на левата комора (на пр. стеноза на ворта од висок степен)
- хемодинамски нестабилно затајување на срцето по акутен инфаркт на миокардот

Во врска со комбинација на рамиприл/амлодипин

- преосетливост кон амлодипин, деривати на дихидропиридин, рамиприл или кон кој било друг АСЕ инхибитор или некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.



4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Во врска со рамиприл

Посебни популации

Бременост

Во текот на бременоста не смее да се започне лекувањето со АСЕ инхибитори, на пример со рамиприл или антагонисти на ангиотензин II. Доколку продолжувањето на лекувањето со АСЕ инхибитори/антагонисти на ангиотензин II не се смета за пресудно, кај болните кои планираат да останат бремени треба да се воведат заменско антихипертензивно лекување за кое е докажана безбедна примена во тек на бременост. Доколку бременоста е потврдена, лекувањето со АСЕ инхибитори/антагонисти на ангиотензин II мора веднаш да се прекине и, доколку е потребно, да се започне со алтернативна терапија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.6).

Болни со зголемен ризик од развој на хипотензија

- Болни со посилен активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Болни со посилен активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон се изложени на ризикот од акутно изразено намалување на крвниот притисок и влошување на функцијата на бубрезите поради дејство на АСЕ инхибитори, особено при првата примена на АСЕ инхибитори или првата истовремена примена на диуретици или кај првото зголемување на дозата.

Поради можна посилен активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон потребен е медицински надзор, вклучувајќи и контрола на крвниот притисок, кај следните болни:

- со тешка хипертензија
- со декомпензирано конгестивно затајување на срцето
- со хемодинамски значајна опструкција на влезниот или излезниот дел на левата комора (на пр. стеноза на аортниот или на митралниот залисток)
- со унилатерална стеноза на ренална артерија и нормална функција на вториот бубрег
- кај кои постои или може да се појави недостаток на течноста и солта (вклучувајќи ги болните претходно лекувани со диуретици)
- со цироза на црниот дроб и/или асцит
- кои се подложени на поголеми хируршки зафати или кои за време на анестезија се изложени кон лекови кои предизвикуваат хипотензија.

Генерално, пред почетокот на лекувањето се препорачува да се коригираат дехидратација, хиповолемија или недостаток на соли (кај болните со затајување на срцето таква корекција треба внимателно да се процени според ризикот од преоптоварување со волумен).

- Болни со минливо или трајно затајување на срцето по инфаркт на миокардот.
- Болни со ризик од срцева или церебрална исхемија во случај на акутна хипотензија.

Почетната фаза на лекувањето бара посебен медицински надзор.

Постари болни

Видете го поглавјето 4.2.

Хируршки зафат

Се препорачува прекинување со лекување со АСЕ инхибитори/антагонисти на ангиотензин ако е можно еден ден пред хируршки зафат.

Следење на функцијата на бубрезите

Функцијата на бубрезите треба да се процени пред и за време на лекувањето и треба да се приспособи дозата, особено во првите седмици на лекувањето. Особено внимателно следење потребно е кај болни со нарушена функцијата на бубрезите (видете го поглавјето 4.2). Постои ризик од нарушување на функцијата на бубрезите, особено кај болни со затајување на срцето или по трансплантација на бубрези.



Ангиоедем

Ангиоедем е забележан кај болни лекувани со АСЕ инхибитори, вклучувајќи и рамиприл (видете го поглавјето 4.8).

Истовремената употреба на АСЕ-инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемен ризик од ангиоедем. Лекувањето со сакубитрил/валсартан не треба да започнува пред да поминат 36 часа од последната доза на рамиприл. Лекувањето со рамиприл не треба да започнува пред да поминат 36 часа од последната доза на сакубитрил / валсартан (видете ги поглавјата 4.3. и 4.5.).

Истовремената примена на АСЕ-инхибитори со рацекадотрил, mTOR-инхибитори (на пр. сирилимус, еверолимус, темсирилимус) и вилдаглиптин можат да го зголемат ризикот од ангиоедем (на пр. отекување на респираторните патишта, кое може, а и не мора да биде придружено со нарушувањето на дишењето) (видете го поглавјето 4.5.) Треба да се внимава при започнување на лекување со рацекадотрил, mTOR-инхибитори (на пр. сирилимус, еверолимус, темсирилимус) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе земаат АСЕ-инхибитори.

Во случај на појава на ангиоедем треба да се прекине примената на лекот. Потребно е веднаш да се започне со итно лекување. Болниот треба да се надгледа најмалку 12 до 24 часа и само по целосно исчезнување на сите симптоми, болниот може да се пушти на домашна нега.

Интестинален ангиоедем забележан е кај болни лекувани со АСЕ инхибитори, вклучувајќи и рамиприл (видете го поглавјето 4.8). Овие болни имаа абдоминална болка (со или без мачнина и повраќање).

Анафилактички реакции во текот на десензибилизацијата

Веројатноста и сериозноста на анафилактички и анафилактоидни реакции на отров на инсекти и други алергени зголемени се за време на употреба на АСЕ инхибитори и десензибилизација против други алергени. Пред десензибилизацијата потребно е да се разгледа привремен прекин на терапијата со рамиприл.

Калиум во серумот

Хиперкалиемија е забележана кај некои болни лекувани со АСЕ-инхибитори, вклучувајќи и рамиприл. АСЕ-инхибиторите може да предизвикат хиперкалиемија бидејќи го инхибираат отпуштањето на алдостеронот. Овој ефект обично не е значаен кај пациенти со нормална бубрежна функција. Меѓутоа, хиперкалиемија може да се појави кај пациенти со оштетена бубрежна функција, постари пациенти (≥ 70 години), пациенти со неконтролиран дијабетес и/или пациенти кои земаат надоместоци на калиум (вклучувајќи надоместоци на сол), диуретици кои штедат калиум, триметоприм или котримоксазол (познат и како триметоприм/сулфаметоксазол) и особено алдостеронски антагонисти или блокатори на ангиотензински рецептори и други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот или кај пациенти кои се наоѓаат во состојби како што се дехидратација, акутна срцева декомпензација и метаболна ацидоза. Диуретици кои штедат калиум и блокаторите на ангиотензинските рецептори треба да се користат со претпазливост кај пациенти кои се лекуваат со АСЕ-инхибитори, со следење на серумскиот калиум и бубрежната функција (видете го поглавјето 4.5.).

Хипонатриемија

Синдром на несоодветно излучување на антидиуретскиот хормон (SIADH) и подозна хипонатриемија забележани се кај некои болни лекувани со рамиприл. Се препорачува редовно следење на нивото на натриумот во серумот кај постарите лица и останатите болни со ризик од хипонатриемија.

Неутропенија/агранулоцитоза



Ретко се забележани неутропенија и агранулоцитоза, а исто така се забележани и тромбоцитопенија и анемија, како и депресија на коскената срж. Се препорачува следење на крвната слика на белите крвни клетки за да на време да се открие можна леукопенија. Се препорачува почеста контрола на почетокот на лекувањето како и кај болни со нарушена функцијата на бубрезите, болни со колагена болест (на пр. *lupus erythematosus* или склеродерма) и кај сите болни кои употребуваат други лекови кои можат да ја променат крвната слика (видете ги поглавјата 4.5 и 4.8).

Етнички разлики

АСЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем кај болни од црната раса отколку кај болни од другите раси. Како и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да има помала ефикасност во намалувањето на крвниот притисок кај болни од црната раса отколку кај болни од другите раси, веројатно заради поголема преваленција на хипертензија со ниското ниво на ренин кај болни од црната раса со хипертензија.

Кашлица

За време на примена на АСЕ инхибитори забележани се случаи на појава на кашлица. Карактеристично, кашлицата е непродуктивна, трајна и исчезнува по прекилот на лекувањето. Кашлицата предизвикана со АСЕ инхибитори треба да се разгледа во диференцијална дијагноза на кашлица.

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

Постојат докази дека истовремената примена на АСЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите). Затоа двојната блокада на РААС со комбинирана примена на АСЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно потребна, смее да се спроведува само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежните функции, електролитите и крвниот притисок.

АСЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не смеат да се применуваат истовремено кај болни со дијабетска нефропатија.

Во врска со амлодипин

Не е утврдена безбедност и ефикасност на амлодипин во хипертензивна криза.

Болни со затајување на срцето

Болните со затајување на срцето треба да се лекуваат со зголемена претпазливост. Во долготрајно, плацебо контролирано испитување кај болни со тешко затајување на срцето (NYHA степен III и IV), забележана е поголема инциденција на пулмонален едем во групата на болни лекувани со амлодипин во однос на онаа која добивала плацебо (видете го поглавјето 5.1). Сите блокатори на калциумовите канали, вклучувајќи и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај болни со конгестивно затајување на срцето затоа што нивната примена може да го зголеми ризикот од потенцијални кардиоваскуларни настани и смртност.

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Кај болни со нарушена функција на црниот дроб, полувремето на елиминација на амлодипин е продолжено, а вредностите на AUC се зголемени; препорачаните дози не се утврдени. Затоа дозирањето на амлодипинот кај овие болни треба да се започне со најниската доза со потребна претпазливост, како на почетокот на лекувањето, така и при зголемувањето на дозата. Кај болни



со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб потребно е дозата пополека да се титрира, а болниот внимателно да се следи.

Постари болни

Кај постарата популација секое зголемување на дозите на амлодипин треба внимателно да се следи (видете ги поглавјата 4.2 и 5.2).

Болни со затајување на бубрезите

Кај овие болни амлодипин може да се применува во вообичаените дози. Промените во концентрациите на амлодипин во плазмата не се во корелација со степенот на нарушувањето на функцијата на бубрезите. Амлодипинот не се отстранува со дијализата.

АМОРА содржи натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по таблета односно занемарливи количини на натриум.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Во врска со рамиприл

Комбинации кои се контраиндицирани

Екстракорпорално лекување каде што крвта е во контакт со површини на негативен полнеж, како што се дијализа или хемофилтрација со определени „high-flux“ мембрани (на пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со мала густина со декстран сулфат, контраиндицирани се поради зголемен ризик од тешки анафилактични реакции (видете го поглавјето 4.3). Ако е потребно такво лекување, неопходно е да се разгледа примената на друг вид дијализна мембрана или примената на друг вид антихипертензивен лек.

Истовремената употреба на АСЕ-инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана бидејќи го зголемува ризикот од ангиоедем (видете ги поглавјата 4.3. и 4.4.).

Комбинации кои бараат претпазливост при примената

Надоместоците на солта на калиумот, хепаринот, диуретиците кои го чуваат калиумот и другите експциенти кои го зголемуваат нивото на калиумот во плазмата (вклучувајќи ги антагонистите на ангиотензин II, триметоприм, такролимус, циклоспорин) можат да предизвикаат хиперкалиемија па е потребно внимателно следење на нивото на калиумот во серумот.

Триметоприм и фиксна комбинација на доза со сулфаметоксазол (котримоксазол): Зголемена инциденција на хиперкалиемија е забележана кај болни кои употребуваат АСЕ инхибитори и триметоприм, како и во фиксната комбинација на дозата со сулфаметоксазол (котримоксазол).

Антихипертензивни лекови (на пр. диуретици) и други материи кои можат да го намалат крвниот притисок (на пр. нитрати, трициклични антидепресиви, анестетици, акутно внесување на алкохол, баклофен, алфузосин, доксазосин, празосин, тамсулозин, теразосин): потребно е да се внимава на ризик од појава на хипотензија (видете го поглавјето 4.2. за диуретици).

Вазопресорни симпатомиметици и други материи (епинефрин) можат да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл. Се препорачува следење на крвниот притисок.

Алопуринол, имуносупресиви, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и останати материи кои можат да ја променат крвната слика: зголемена веројатност за хематолошки реакции (видете го поглавјето 4.4.).



Соли на литиумот: ACE инхибиторите можат да го намалат излучувањето на литиумот поради што може да дојде до зголемен токсичен ефект на литиумот. Треба да се следи нивото на литиумот.

Антидијабетици, вклучувајќи инсулин: може да се јави хипогликемија па се препорачува следење на нивото на глюкозата во крвта.

Нестероидни противвоспалителни лекови и ацетилсалицилна киселина: потребно е да се внимава на намалувањето на антихипертензивниот ефект на рамиприлот. Освен тоа, истовремената примена на ACE инхибитори и нестероидни противвоспалителни лекови може да го зголеми ризикот од нарушување на функцијата на бубрезите и да го зголеми нивото на калиумот.

Лекови кои го зголемуваат ризикот од ангиоедем

Истовремена примена на ACE-инхибитори со рацекадотрил, mTOR-инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да го зголемат ризикот од ангиоедем (видете го поглавјето 4.4.).

Диуретици кои штедат калиум, надоместоци на калиум или надоместоци на сол што содржат калиум

Иако серумските нивоа на калиум обично остануваат во границите на нормалата, хиперкалемија може да се појави кај некои пациенти лекувани со рамиприл. Диуретици кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), надоместоци на калиум или надоместоци за сол што содржат калиум може значително да ги зголемат вредностите на калиумот во серумот. Треба да се внимава и кога рамиприл се применува заедно со други лекови кои ги зголемуваат вредностите на калиумот во серумот, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), бидејќи триметоприм е познат како диуретик што штеди калиум, како што е амилорид. Затоа, комбинацијата на рамиприл со овие лекови не се препорачува. Ако е индицирана истовремена употреба, тие треба да се применуваат со претпазливост и често следење на серумскиот калиум.

Циклоспорин

Хиперкалемија може да се појави при истовремена примена на ACE-инхибитори и циклоспорин. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Хепарин

Хиперкалемија може да се појави при истовремена примена на ACE-инхибитори и хепарин. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (RAAS) со комбинирана примена на ACE инхибитор, блокатор на ангиотензин II рецептори или алискирен е поврзана со поголема зачестеност на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите) во споредба со примена само на еден лек кој дејствува врз RAAS (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.1).

Во врска со амлодипин

Ефектот на други лекови врз амлодипин

Инхибитори на CYP3A4:

Истовремената примена на амлодипин со силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (инхибитори на протеазата, азолни антимикотици, макролиди како еритромицин или кларитромицин,



верапамил или дилтиазем) може да доведе до значајно зголемување на изложеноста на амлодипин. Клиничкиот одраз на тие фармакокинетски промени може да биде поизразен кај постари болни. Можеби ќе биде потребно клиничко следење и приспособување на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Постои зголемен ризик од хипотензија кај болни кои примаат кларитромицин со амлодипин. Се препорачува внимателно следење на болниот кога амлодипинот се применува истовремено со кларитромицин.

Индуктори на CYP3A4:

Кога се применува заедно со познати индуктори на CYP3A4, концентрациите на амлодипин во плазмата може да варираат. Затоа, треба да се следи крвниот притисок и да се разгледа регулацијата на дозата за време и по истовременото лекување, особено со силни индуктори на CYP3A4 (на пр. рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Дантролен (инфузија): кај животните по примената на верапамил и интравенски дантролен забележани се вентрикуларна фибрилација со смртни последици и кардиоваскуларен колапс, двете поврзани со хиперкалиемија. Поради ризик од хиперкалиемија се препорачува да се избегнува истовремена примена на блокаторите на калциумовите канали, како амлодипин, кај болни склони кон малигна хипертермија како и при лекувањето на малигната хипертермија.

Примена на амлодипин со грејпфрут или со сок од грејпфрут не се препорачува со оглед на тоа дека може да ја зголеми биорасположивоста на амлодипин и на тој начин да предизвика поголем антихипертензивен ефект кај одделни болни.

Ефектите на амлодипин врз другите лекови

Ефектот на амлодипин на намалување на крвниот притисок придонесува кон ефектот на намалување на крвниот притисок на други антихипертензивни лекови.

Такролимус: Постои ризик од зголеменото ниво на такролимус во крвта кога се применува истовремено со амлодипин, ама фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е сосема разбирлив. За да се избегне токсичност на такролимус, примената на амлодипин кај болни лекувани со такролимус бара следење на нивото на такролимус во крвта и приспособување на дозата на такролимус кога е потребно.

Циклоспорин: Не се спроведени испитувања на интеракциите на циклоспорин и амлодипин кај здрави доброволци или во други групи освен кај болни со трансплантација на бубрези кај кои е забележано варијабилно зголемување на најниската концентрација (просечно 0%-40%) на циклоспорин. Потребно е да се разгледа следење на нивоата на циклоспорин кај болни со трансплантација на бубрези кои примаат амлодипин и по потреба да се намали дозата на циклоспорин.

Симвастатин: Со истовремена примена на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин зголемена е биорасположивост на симвастатин за 77% во однос на монотерапија со симвастатин. Кај болни кои употребуваат амлодипин, дозата на симвастатин треба да се ограничи на 20 mg дневно.

Во клиничките испитувања на интеракции амлодипинот не влијаел значително врз фармакокинетиката на атрвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, ВРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Во врска со рамиприл

Примена на рамиприл не се препорачува за време на првото тримесечје од бременоста (видете го поглавјето 4.4), а контраиндицирана е за време на второто и третото тримесечје од бременоста (видете го поглавјето 4.3).

Епидемиолошките податоци поврзани со ризик од тератоген ефект по изложеноста на АСЕ инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста не се доволни за донесување заклучоци: меѓутоа, мал ризик не може да се исклучи. Доколку продолжувањето на терапијата со АСЕ инхибитори не се смета за неопходно, болните кои планираат бременост треба да почнат да употребуваат друга антихипертензивна терапија чија примената во бременоста се покажала како безбедна. Ако се утврди бременоста, лекувањето со АСЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и, ако е неопходно, треба да се започне со алтернативна антихипертензивна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапијата со АСЕ инхибитори во текот на второто и третото тримесечје предизвикува фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, забавена осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (затајување на бубрезите, хипотензија, хиперкалиемија) (видете го поглавјето 5.3). Доколку се дојде до изложеност на АСЕ инхибитори по второто тримесечје, се препорачува ултразвучен преглед на функцијата на бубрезите и черепот.

Новороденчињата чии мајки употребувале АСЕ инхибитори треба внимателно да се следат заради можноста од настанување на хипотензија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Во врска со амлодипин

Безбедноста на примената на амлодипин во бременост не е утврдена. Во испитувањата на животните забележана е репродуктивна токсичност при високи дози (видете го поглавјето 5.3).

Примената во бременоста се препорачува само ако нема побезбеден заменски лек и кога болеста носи поголем ризик за мајката и фетусот.

Доење

Во врска со рамиприл

Со оглед на тоа дека достапните податоци за примена на рамиприл за време на доење не се доволни (видете го поглавјето 5.2), не се препорачува негова примена за време на доење и пожелно е да се користи заменско лекување со утврден безбедносен профил на примената за време на доење, особено за време на доење на новороденче или недоносено бебе.

Во врска со амлодипин

Амлодипин се излачува во млекото на лекувани жени. Мајчината доза која ја доби новороденчето е проценета, и неговиот интерквартилен опсег беше 3 - 7%, со максимум 15%. Ефектот на амлодипин врз доенчиња е непознат. Одлуката за прекинување/продолжување на доењето или прекинување/продолжување на лекувањето со амлодипин потребно е да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето за доенчето и користа од терапијата со амлодипин за мајката.

Плодност

Во врска со амлодипин

Кај некои болни кои употребувале блокатори на калциумовите канали забележани се реверзибилни биохемиски промени во главите на сперматозоидите. Нема доволно клинички податоци во врска со потенцијален ефект на амлодипин врз плодноста. Во едно испитување на стаорци забележани се штетни ефекти врз плодноста кај мајјаци (видете го поглавјето 5.3).

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ



Употребата на овој лек може да има мало влијание врз способноста за управување со возила или за работа на машини. Ако болниот кој употребува амлодипин чувствува вртоглавица, главоболка, замор или мачнина, тоа може да ја намали неговата способност на реагирање. Тоа може да се случи особено на почетокот на лекувањето или при преминување од друга терапија.

По примената на првата доза или при зголемувањето на дозата не се препорачува управување со возила или работа на машини во текот на неколку часа.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Табеларен приказ на несаканите дејства

Во Табелата 1 наведени се несакани дејства забележани во текот на лекувањето со рамиприл и амлодипин одделно. Несаканите дејства се класифицирани според следната зачестеност на појавување:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

Многу ретко ($< 1/10\ 000$)

Непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Табела 1 Приказ на несакани дејства

Органски систем	Зачестеност	Рамиприл	Амлодипин
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Помалку често	еозинофилија	-
	Ретко	намалување на бројот на бели крвни клетки (вклучувајќи неутропенија или агранулоцитоза), намалување на бројот на црвени крвни клетки, намалување на вредноста на хемоглобин, намалување на бројот на тромбоцити	-
	Многу ретко	-	леукопенија, тромбоцитопенија
	Непознато	затајување на коскената срж, панцитопенија, хемолитичка анемија	-
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретко	-	алергиски реакции
	Непознато	анафилактички или анафилктоидни реакции, зголемување на антинуклеарни антитела	-
Ендокрини нарушувања	Непознато	синдром на несоодветно излучување на антидиуретскиот хормон (SIADH)	-
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	зголемување на нивото на калиум во крвта	-
	Помалку често	анорексија, намалување на апетит	-
	Многу ретко	-	хипергликемија
	Непознато	намалување на натриум во крвта	-
Психијатриски нарушувања	Помалку често	депресија, анксиозност, нервоза, немир, нарушување на спиењето вклучувајќи сомноленција	промена на расположението (вклучувајќи анксиозност), несаница, депресија
	Ретко	конфузна состојба	конфузија
	Непознато	нарушување на вниманието	-
Нарушувања на	Често	главоболка, вртоглавица	главоболка, вртоглавица,

Органски систем	Зачестеност	Рамиприл	Амлодипин
Нервниот систем			сомноленција (особено на почетокот на лекувањето)
	Помалку често	вертиго, парестезии, агеузија, дисгеузија	тремор, дисгеузија, синкопа, хипоестезија, парестезии
	Ретко	тремор, нарушена рамнотежа	-
	Многу ретко	-	хипертонија, периферна невропатија
	Непознато	церебрална исхемија вклучувајќи исхемичен инсулт и транзиторен исхемичен атак (TIA), нарушување на психомоторна способност, чувство на печење, паросмија	екстрапирамидно нарушување
Нарушувања на очите	Помалку често	пречки во видот вклучувајќи замаглен вид	пречки во видот (вклучувајќи диплопија)
	Ретко	конјунктивитис	-
Нарушувања на ушите и лавиринтот	Помалку често	-	тинитус
	Ретко	нарушувања на слухот, тинитус	-
Срцеви нарушувања	Често	-	палпитации
	Помалку често	исхемија на миокардот вклучувајќи ангина пекторис или инфаркт на миокардот, тахикардија, аритмија, палпитација, периферен едем	аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, фибрилација на атриумот)
	Многу ретко	-	Инфаркт на миокардот
Васкуларни нарушувања	Често	хипотензија, ортостатска хипотензија, синкопа	појави на црвенило
	Помалку често	појави на црвенило	хипотензија
	Ретко	васкуларна стеноза, хипоперфузија, васкулитис	-
	Многу ретко	-	васкулитис
	Непознато	Рејноов феномен	-
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	непродуктивна надразнувачка кашлица, бронхитис, синуситис, диспнеа	диспнеа
	Помалку често	бронхоспазма вклучувајќи влошување на астмата, назална конгестија	кашлица, ринитис
Нарушувања на дигестивниот систем	Често	гастроинтестинално воспаление, нарушување на варењето на храната, непријатност во абдоменот, диспепсија, пролив, мачнина, повраќање	мачнина, абдоминална болка
	Помалку често	панкреатитис (при примена на АСЕ инхибитори исклучително ретко се пријавени случаи со смртен резултат), зголемување на нивото на панкреасот, ангиоспазм на црево, болка во горниот абдомен, вклучувајќи гастритис, констипација, сува уста	повраќање, диспепсија, нарушување во работата на цревата (вклучувајќи пролив и констипација), сува уста
	Ретко	глоситис	-
	Многу ретко	-	панкреатитис, гастритис, хиперплазија на гингивата
	Непознато	афтозен стоматитис	-

[illegible]

Органски систем	Зачестеност	Рамиприл	Амлодипин
Испитувања	Помалку често	-	зголемување или намалување на телесната маса

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции 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/>.

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во врска со рамиприл

Симптомите поврзани со предозирање со ACE инхибитори можат да вклучуваат изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија и шок), брадикардија, нарушувања на електролитите и затајување на бубрезите. Болните треба внимателно да се следат, а лекувањето треба да биде симптоматско и супортивно. Препорачаните мерки на лекувањето вклучуваат примарно детоксификација (исплакнување на желудникот, примена на адсорбенси) и мерките за воспоставување на хемодинамиска стабилност, вклучувајќи и примена на алфа-1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлатот, активен метаболит на рамиприл, од системската циркулација слабо се отстранува со хемодијализата.

Во врска со амлодипин

Ограничено е искуство со намерно предозирање кај луѓето.

- Симптоми

Достапните податоци укажуваат на тоа дека значајно предозирање би можело да предизвика прекумерна периферна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Забележани се и случаи на значајна и веројатно продолжена системска хипотензија, сè до шок со смртен резултат.

Пријавени се ретки случаи на некардиоген пулмонален едем како последица на предозирање со амлодипин, што може да се манифестира со одложен почеток (24-48 часа по ингестијата) и бара респираторна поддршка. Раните мерки за реанимација (вклучувајќи преоптоварување со течност) заради одржување на перфузијата и срцевиот минутен волумен може да бидат преципитирачки фактори.

- Лекување

Кај клинички значајна хипотензија предизвикана со предозирање со амлодипин потребно е да се преземат потпорни мерки за одржување на функцијата на кардиоваскуларен систем, вклучувајќи и зачестено следење на срцева и респираторна функција, кревање на екстремитети и следење на циркулирачки волумен и диуреза.

Вазоконстрикторот може да биде корисен во воспоставување на васкуларниот тонус и крвниот притисок доколку нема контраиндикации за неговата примена. Интравенозно применет калциум глюконат може да биде корисен во спречување на ефектите на блокадата на калциумовите канали.

Во некои случаи исплакнувањето на желудникот би можело да биде корисно. Примената на активен јаглен во рамките на два часа по примената на 10 mg амлодипин значително ја намали апсорпцијата на амлодипинот кај здрави доброволци.



Бидејќи амлодипинот во голема мерка се врзува за протеините на плазмата, не е веројатно дека дијализата би била корисна.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Препарати кои дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем;
АСЕ-инхибитори и блокаторите на калциумовите канали;
АТС ознака: C09BB07

Механизам на дејство на рамиприл

Рамиприлатот, активен метаболит на пролекот рамиприл, го инхибира ензимот на дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин конвертирачки ензим, кининаза II). Во плазмата и ткивото тој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензинот I во активен вазоконстриктор ангиотензин II, како и разградувањето на активниот вазодилататор брадикинин. Намаленото создавање на ангиотензинот II и инхибицијата на разградувањето на брадикининот доведуваат до вазодилатација.

Бидејќи ангиотензинот II исто така го стимулира ослободувањето на алдостеронот, рамиприлатот доведува до намалено излучување на алдостеронот. Просечниот одговор на монотерапијата со инхибиторот АСЕ беше послаб кај хипертензивните болни од црната раса (афро-карипските) (хипертензивната популација со вообичаено ниски нивоа на ренинот) отколку кај болните од другите раси.

Фармакодинамично дејство

Примената на рамиприлот доведува до изразено намалување на резистенцијата на периферните артерии. Општо земено, нема поголеми промени во бубрежниот плазматски проток и брзината на гломеруларна филтрација. Примената на рамиприлот кај болни со хипертензија доведува до намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба, без компензациското зголемување на пулсот.

Кај повеќето болни до почетокот на антихипертензивното дејствување на еднократната доза доаѓа 1 до 2 часа по оралната примена. Максималниот ефект на еднократната доза обично се постигнува за 3 до 6 часа по оралната примена. Антихипертензивниот ефект на еднократната доза обично трае 24 часа.

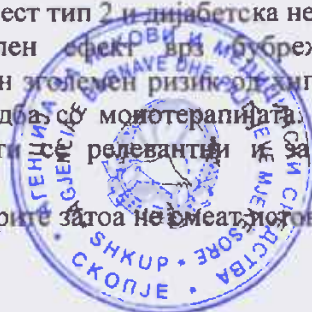
Максималниот антихипертензивен ефект во продолжувањето на лекувањето со рамиприлот обично се јавува по 3 до 4 недели. Се покажа дека антихипертензивниот ефект во текот на долготрајната терапија трае 2 години. Ненадејно прекинување на примената на рамиприлот не предизвикува брзо и претерано повторно зголемување на крвниот притисок.

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (анг. *ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) и VA NEPHRON-D (анг. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ја испитувале примената на комбинација на АСЕ инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептор.

ONTARGET било испитување спроведено кај болни со кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест во анамнезата, или со шеќерна болест тип 2 со докази за оштетувања на целните органи. VA NEPHRON-D било испитување кај болни со шеќерна болест тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значаен поволен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалиемија, акутни повреди на бубрезите и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, тие резултати се релевантни и за други АСЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

АСЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите затоа не смеат истовремено да се применуваат кај болни со дијабетска нефропатија.



ALTITUDE (анг. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) било испитување осмислено за тестирање на користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со ACE инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецептор кај болни со шеќерна болест тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвремено прекинато заради зголемен ризик од штетни резултати. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле нумерички позачестени во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а штетни настани и сериозни штетни настани од значење (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

Механизам на дејство на амлодипин

Амлодипинот е инхибитор на прилив на калциумови јони од дихидропиридинска група (бавен блокатор на каналите или антагонист на калциумовите јони), кој инхибира трансмембрански прилив на калциумови јони во мазните мускули на срцето и крвните жили.

Механизмот на антихипертензивно дејство на амлодипин е предизвикан со директно дејствување на опуштање на мазните мускули на крвните жили. Точниот механизам преку кој амлодипинот ја ублажува ангина не е потполно утврден, но амлодипинот го намалува вкупното исхемиско оптоварување на следните два начина:

1) Амлодипинот ги шири периферните артериоли и со тоа го намалува вкупниот периферен отпор (англ. *afterload*). Бидејќи пулсот останува стабилен, тоа растоварување на срцето ја намалува потрошувачката на енергија на миокардот и потребата за кислород.

2) Механизмот на дејство на амлодипин исто така веројатно вклучува дилатација на главните коронарни артерии и коронарни артериоли и во нормалните и во исхемиските региони. Таа дилатација ја зголемува испораката на кислород во миокардот кај болни со спазма на коронарна артерија (Принцметалова или варијантна ангина).

Кај болни со хипертензија, примената на лекот еднаш дневно обезбедува клинички значително намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба во период од 24 часа. Поради бавно настапување на дејствување, амлодипинот не предизвикува акутна хипотензија.

Кај болни со ангина пекторис примената на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на телесна активност, времето од настапувањето на ангина пекторис и времето до депресија на ST сегмент до 1 mm, а ја намалува зачестеноста на нападите на ангина пекторис и потрошувачката на таблетите на глицерил тринитрат.

Амлодипинот не е поврзан со нарушувања на метаболизмот или промени на нивоата на липидите во плазмата и е погоден за примена кај болни со астма, шеќерна болест и гихт.

Примена кај болни со болест на коронарни артерии

Ефикасноста на амлодипинот во спречување на клиничките настани кај болни со болест на коронарни артерии проценета е во независно, мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо со плацебо контролирано испитување, кај 1997 болни: Споредба на амлодипин и еналаприл во ограничувањето на појавата на тромбоза (англ. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, CAMELOT). Од вкупниот број на болните, 663 биле лекувани со амлодипин 5-10 mg, 673 биле лекувани со еналаприл 10-20 mg, а 655 примале плацебо, со стандардна терапија со статини, бета-блокатори, диуретици и аспирин, а сè во траење од 2 години. Клучните резултати добиени за делотворноста прикажани се во Табелата 2. Резултатите упатуваат на поврзаноста на лекувањето со амлодипин со помал број на хоспитализации поради ангина пекторис и постапки на реваскуларизација кај болни со болест на коронарни артерии.

Табела 2 Инциденција на значајните клинички резултати во испитувањето CAMELOT	
Стапките на кардиоваскуларни настани, бр. (%)	Амлодипин наспроти плацебо

Резултати	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Сооднос на hazard (95% CI)	P-вредност
Примарни резултати на испитувањето					
Нарушувања на кардиоваскуларен систем	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Поединечни компоненти					
Коронарна реваскуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализација поради ангина пекторис	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Инфаркт на миокардот без смртен резултат	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Мозочен удар или транзитен исхемичен напад	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализација поради конгестивно затајување на срцето	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимирани болни по срцев застој	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Не е применливо.	0,04
Нов настап на периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Кратенки: CI, интервал на доверба.					

Примена кај болни со затајување на срцето

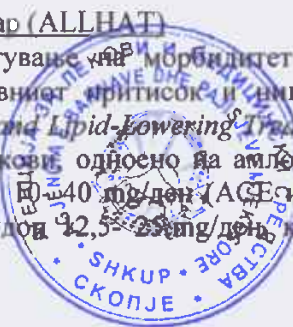
Хемодинамските испитувања и клиничките испитувања врз основа на телесна активност кај болни со затајување на срцето од класа II-IV според NYHA покажале дека амлодипинот не довел до клиничко влошување мерено со поднесување на телесна активност, ејекциона фракција на левиот вентрикул и клинички симптоми.

Со плацебо контролирано испитување (PRAISE), чијашто цел била да се анализираат болните со затајување на срцето од класа III-IV според NYHA кои примале дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, покажало дека амлодипинот не довел до зголемување на ризикот од mortalitet или комбиниран mortalitet и morbiditet со затајување на срцето.

Во долготрајно со плацебо контролирано испитување (PRAISE-2) на примената на амлодипин кај болни со затајување на срцето од класа III и IV според NYHA, без клинички симптоми или објективни наоди кои би упатувале на примарна исхемиска болест, а кои добивале стабилни дози на ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипинот не влијаел врз вкупен кардиоваскуларен mortalitet. Во истата популација амлодипинот бил поврзан со поголем број случаеви на белодробен едем.

Испитување на терапијата за спречување на срцев удар (ALLHAT)

Спроведено е рандомизирано, двојно слепо испитување на morbiditet-mortalitet под име „Испитување на терапијата за намалување на крвниот притисок и нивото на липидите во спречувањето на срцев удар“ (англ. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), со цел споредба на нови лекови, односно на амлодипин 2,5- 10 mg/ден (блокатор на калциумовите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор), како прва линија на терапија, со тиазиден диуретик хлорталидон 12,5- 25mg/ден кај болни со блага до умерена хипертензија.



Вкупно е randomизирано 33.357 хипертензивни болни на возраст од 55 години и постари. Болните биле следени во средно време од 4,9 години. Болните имале најмалку еден дополнителен фактор на ризик за развој на коронарна болест на срцето, вклучувајќи анамнеза на инфаркт на миокардот или мозочен удар (>6 месеци пред вклучување во испитувањето) или други документиранни атеросклеротични кардиоваскуларни болести (вкупно 51,5%), шеќерна болест тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), хипертриглицеридемија на левниот вентрикул дијагностицирана со електрокардиограм или електрокардиографија (20,9%), активно пушење (21,9%).

Примарниот резултат од испитувањето го сочинуваа смртни случајеви заради коронарна болест на срцето или случај на инфаркт на миокардот без смртен резултат. Немало значајни разлики во примарниот резултат на испитувањето помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хорталидон: релативен ризик 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Секундарните резултати од испитувањето вклучуваа, меѓу другото, инцидентна на затајување на срцето (елемент на комбиниран кардиоваскуларен резултат) која била значајно повисока во групата која примала амлодипин отколку во групата која примала хорталидон (10,2% наспроти 7,7%, релативен ризик 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Меѓутоа, немало значајни разлики во морталитетот како последици на сите причини помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хорталидон: релативен ризик 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

5.2. Фармакокинетски својства

Рамиприл

Апсорпција

По перорална примена рамиприлот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт; максималните концентрации на рамиприл во плазмата се постигнуваат во рамките на еден час. Средна мерната во урината, апсорпцијата изнесува најмалку 56%, а храната во гастроинтестиналниот тракт не влијае значително врз апсорпцијата на рамиприл. Биорасположивоста на активниот метаболит на рамиприлот по перорална примена на 2,5 mg и 5 mg рамиприл изнесува 45%.

Максималните концентрации на рамиприлот во плазмата, единствениот активен метаболит на рамиприл, се постигнуваат 2 – 4 по примената на рамиприл. Состојба на динамичка рамнотежа на концентрациите на рамиприлот во плазмата при дозирањето еднаш дневно во вообичаените дози на рамиприл се постигнуваат на приближно четврти ден на лекувањето.

Дистрибуција

За протеините во серумот се врзуваат околу 73% рамиприл и околу 73% метаболит.

Биотрансформација

Рамиприлот скоро во потполност се метаболизира во рамиприл и во диетилпиразински естер, диетилпиразинска киселина и гликурониди на рамиприл.

Елиминација

Метаболитите главно се излачуваат преку бубрежите.



Концентрациите на рамиприлатот во плазмата се намалуваат полифазично. Поради неговото силно сатурабилно врзување за АСЕ и бавни дисоцијации од ензимите, рамиприлатот има продолжена терминална фаза на елиминација при многу ниски концентрации во плазмата.

По повторените дози на рамиприл од 5 до 10 mg еднаш дневно, полувремето на концентрацијата на рамиприлатот изнесувало 13 – 17 часа при што кај примена на пониските дози (1,25 – 2,5 mg) било подолго. Оваа разлика е поврзана со сатурабилен капацитет на ензимите за врзување на рамиприлатот.

Болни со нарушена функција на бубрезите

Кај болните со нарушена функцијата на бубрезите излачувањето на рамиприлатот е намалено, а бубрежниот клиренс на рамиприлатот пропорционално е поврзан со клиренсот на креатининот. Тоа резултира со зголемени концентрации на рамиприлат во плазмата кои побавно се намалуваат отколку кај лица со нормална функција на бубрезите (видете го поглавјето 4.2).

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Кај болни со нарушена функција на црниот дроб метаболизмот на рамиприлатот во рамиприлатот бил продолжен поради намалена активност на естеразите на црниот дроб, при што нивоата на рамиприл во плазмата кај овие болни биле зголемени. Сепак, максималните концентрации на рамиприлатот кај овие болни не се разликувале од оние со нормалната функција на црниот дроб (видете го поглавјето 4.2).

Амлодипин

Апсорпција

По перорална примена амлодипинот добро се апсорбира и постигнува максимални нивоа во крвта за 6 – 12 часа по применетата доза. Храната не влијае врз биорасположивоста. Проценетата апсолутна биорасположивост е помеѓу 64 и 80%.

Дистрибуција

Волуменот на распределбата е 21 l/kg на телесната маса. Состојбата на динамичката рамнотежа на концентрацијата во плазмата (5 – 15 ng/ml) се постигнува 7 до 8 дена при секојдневно дозирање. *In vitro* испитувањата покажале дека 93 – 98% циркулирачки амлодипин се врзува за протеините на плазмата.

Биотрансформација и елиминација

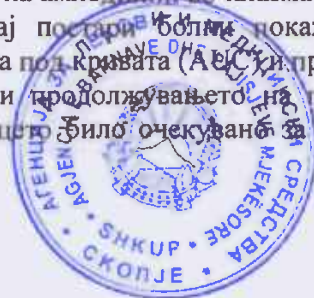
Амлодипинот екстензивно се метаболизира (приближно 90%) во црниот дроб во неактивни деривати на пиридин. 10% на непроменетиот амлодипин и 60% на инактивни метаболити се излачуваат преку урината, а 20 – 25% се излачува преку фецесот.

Намалување на концентрацијата во плазмата покажува бифазични карактеристики. Терминално полувреме на елиминација од плазмата е околу 35 – 50 часа и конзистентно е при дозирање еднаш дневно. Вкупен клиренс е 7 ml/min/kg телесна маса (во случај на болни од 60 kg: 25 l/час). Кај постари болни изнесува 19 l/час.

Примена кај постари лица

Времето за постигнување на максималните концентрации на амлодипин во плазмата кај постари и помлади лица е слично. Клиренсот на амлодипин кај постари и помлади лица покажува тренд на намалување, што резултира со зголемување на површината под кривата (AUC) и продолжување на полувремето на елиминација. Зголемувањето на AUC и продолжувањето на полувремето на елиминација кај болни со конгестивно затајување на срцето било очекувано за таа испитувана старосна група на болните (видете го поглавјето 4.4).

Болни со нарушена функција на бубрезите



Амлодипинот екстензивно се метаболизира во неактивни метаболити. 10% на амлодипинот се излачува преку урината во непроменета форма. Променетите концентрации на амлодипин во плазмата не се поврзани со степенот на нарушувањето на функцијата на бубрезите. Овие болни можат да се лекуваат со вообичаена доза на амлодипин. Амлодипинот не се отстранува со дијализата.

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Многу е ограничен бројот на клиничките податоци за примена на амлодипин кај болни со нарушување на црниот дроб. Болни со инсуфициенција на црниот дроб имаат намален клиренс на амлодипин што резултира со подолго полувреме на елиминација и зголемен AUC за околу 40-60%.

Примена кај деца

Фармакокинетско испитување спроведено кај 74 хипертензивни деца на возраст од 1 до 17 години (34 болни на возраст од 6 до 12 години и 28 болни на возраст од 13 до 17 години) кои примале амлодипин во доза помеѓу 1,25 и 20 mg, еднаш или двапати дневно. Кај децата на возраст од 6 до 12 години и адолесцентите на возраст од 13 до 17 години типичниот орален клиренс (CL/F) изнесувал 22,5, односно 27,4 l/h кај машки болни и 16,4, односно 21,3 l/h кај женски болни. Забележана е голема варијабилност во изложеноста помеѓу поединечни болни. За децата на возраст под 6 години достапни се само ограничени податоци.

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Во врска со рамиприл

Акутна токсичност не е утврдена при орална примена на рамиприл кај глодачи и кучиња.

Испитувања на хронична орална примена спроведени се кај стаорци, кучиња и мајмуни. Знаци на промени на електролитите во плазмата и промени на крвната слика пронајдени се во 3 вида. Како експресија на фармакодинамичката активност на рамиприл, изразено зголемување на јукстагломеруларниот апарат е забележано кај кучиња и мајмуни при дневните дози од 250 mg/kg/ден. Дневните дози од 2, 2,5 и 8 mg/kg телесна маса дневно стаорците, кучињата и мајмуните поднесувале без штетни ефекти. Испитувањата на репродуктивната токсичност кај стаорци, зајаци и мајмуни не покажале тератогени својства. Фертилноста не била нарушена кај мажјаци и женки на стаорци.

Примена на рамиприл кај женки на стаорци во фетален период и лактација предизвикала иреверзибилни оштетувања на бубрезите (дилатација на ренален пелвис) кај младите животни при дневната доза од 50 mg/kg или повеќе.

Сеопфатно тестирање на мутагеност со неколку системи на тестирање не дало докази за мутагени или генотоксични својства на рамиприл.

Во врска со амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни испитувања кај стаорци и глвци покажале задоцнувања на терминот на раѓањето, подолго траење на раѓањето и намалено преживување на потомството при дозите приближно 50 пати поголеми од максималните препорачани дози кај луѓето врз основа на mg/kg.

Нарушување на фертилноста

Немало ефекти врз фертилноста на стаорци третирани со амлодипин (мажјаци 64 дена и женки 14 дена пред парење) во дозите до 10 mg/kg/ден (8 пати поголеми од максималната препорачана хумана доза од 10 mg врз основа на mg/m²). Во првото испитување каде што мажјациите на стаорците биле третирани со амлодипин бесилат 30 дена во доза споредлива со хумана доза врз основа mg/kg, најдено е намалување на фоликулот на стимулирачкиот хормон и тестостеронот во



плазмата, како и намалување на густината на спермата, бројот на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

* Врз основа на телесна маса на болниот од 50 kg.

Канцерогеност, мутагеност

Кај стаорци и глувци 2 години третирани со амлодипин во храната во пресметани концентрации кои ги обезбедувале нивоата на дневните дози од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не е евидентирана канцерогеност.

Најголемата доза (за глувци, слично и за стаорци два пати* поголема од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg врз основа на mg/m²) била блиску до максималната поднослива доза за глувци, но не и за стаорци. Во испитувањата на мутагениот ефект на амлодипин не е утврдено влијание врз нивоата на гените или хромозомите.

* Врз основа на телесна маса на болниот од 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

целулоза, микрокристална тип 200 (LM)
калциум хидроген фосфат, безводен
скроб, претходно гелиран
натриум скробогликолат, вид А
натриум стеарилфумарат

телото на желатинската капсула содржи:

- титаниум диоксид (E171)
- желатин

капачето на желатинската капсула содржи:

- титаниум диоксид (E171)
- желатин
- железо оксид, црвен (E172)
- железо оксид, жолт (E172) за АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули
- железо оксид, црн (E172) за АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

36 месеци.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

За јачина 2,5 mg/5 mg:

Да се чува на температура под 30°C, во оригинално пакување заради заштита од светлина.

За јачини 5 mg/5 mg, 10 mg/10 mg и 10 mg/5 mg:

Лекот не бара посебни температурни услови за чување. Да се чува во оригинално пакување заради заштита од светлина.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

30 капсули во ОРА/АI/PVC//АI блистер, во кутија.

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ



Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АМОРА 2,5 mg/5 mg тврди капсули : 11-12208/1

АМОРА 5 mg/5 mg тврди капсули :11-5258/4

АМОРА 10 mg/5 mg тврди капсули :11-5259/3

АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули :11-12209/1

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АМОРА 2,5 mg/5 mg тврди капсули : 10.12.2021

АМОРА 5 mg/5 mg тврди капсули : 30.04.2019

АМОРА 10 mg/5 mg тврди капсули : 30.04.2019

АМОРА 10 mg/10 mg тврди капсули : 10.12.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2023 година.

