

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Amloram<sup>®</sup>, 2,5 mg + 5 mg, kapsule, tvrde  
Amloram<sup>®</sup>, 5 mg + 5 mg, kapsule, tvrde  
Amloram<sup>®</sup>, 5 mg + 10 mg, kapsule, tvrde  
Amloram<sup>®</sup>, 10 mg + 5 mg, kapsule, tvrde

INN: ramipril, amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Amloram, 2,5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

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

*Amloram, 5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

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

*Amloram, 5 mg + 10 mg, kapsula, tvrda:*

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

*Amloram, 10 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

*Amloram, 2,5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

Tvrde želatinske kapsule veličine 1, neprozirne kape bledoružičaste boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

*Amloram, 5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

Tvrde želatinske kapsule veličine 1, neprozirne kape ružičaste boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

*Amloram, 5 mg + 10 mg, kapsula, tvrda:*

Tvrde želatinske kapsule veličine 1, neprozirne kape crveno-braon boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

*Amloram, 10 mg + 5 mg, kapsula, tvrda:*

Tvrde želatinske kapsule veličine 1, neprozirne kape tamnoružičaste boje i neprozirnog tela bele boje. Sadržaj kapsule: beli do skoro beli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje hipertenzije kod odraslih osoba.

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

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao početna terapija hipertenzije. Doze svake komponente ponaosob moraju se individualizovati u skladu sa profilom pacijenta i kontrolom krvnog pritiska. Ako je neophodna promena doze, režim doziranja treba pojedinačno određivati koristeći prvo pojedinačne komponente ramiprila i amlodipina, pa kada se one utvrde može se preći na primenu leka Amloram.

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

*Za postizanje ove doze potrebno je koristiti lek odgovarajuće jačine, dostupan na tržištu.*

### Posebne grupe populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

Ramipril se slabo uklanja dijalizom, pa lek treba primeniti nekoliko sati nakon hemodijalize.

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

Tokom terapije lekom Amloram potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, primenu leka Amloram treba prekinuti i zameniti sa odgovarajuće prilagođenim dozama pojedinačnih komponenti leka.

#### Oštećenje jetre

Maksimalna doza ramiprila je 2,5 mg.

#### Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se preporučuje niža početna doza, a povećanje doze treba sprovesti sa oprezom.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Amloram još uvek nije utvrđena kod dece. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1, 5.2, i 5.3, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

### Način primene

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

Lek ne treba uzimati sa sokom od grejpfruta.

## 4.3. Kontraindikacije

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

*U vezi sa ramiprilom:*

- lek se ne sme primenjivati istovremeno sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- anamnestički podaci o angioedemu (nasledni, idiopatski ili usled prethodnog angioedema usled primene ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II);
- ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega;
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);

- ramipril ne smeju da primenjuju pacijenti sa hipotenzijom ili hemodinamski nestabilni.

*U vezi sa amlodipinom:*

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

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

Neophodan je oprez pri započinjanju terapije ovim lekom kod pacijenata koji istovremeno primenjuju diuretike, s obzirom na to da kod njih može postojati smanjen volumen tečnosti i/ili soli. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

#### **U vezi sa ramiprilom**

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

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

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

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

#### *Posebne populacije*

*Trudnoća:* Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je primena ACE inhibitora neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

*Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije*

- Pacijenti sa snažnom aktivnošću RAAS

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

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

- pacijenata sa teškom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom,
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom ulaznog ili izlaznog dela leve komore (npr. stenozа aortne ili mitralne valvule),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije sa drugim funkcionalnim bubregom,
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom,
- pacijenata koji treba da se podvrgnu većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije lekovima koji dovede do hipotenzije.

Generalno, preporučuje se da se koriguje dehidracija, hipovolemija ili smanjena količina soli pre započinjanja terapije (međutim, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora pažljivo da se proceni odnos koristi ovih korektivnih mera u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom).

- Prolazna ili perzistentna srčana insuficijencija nakon infarkta miokarda

- Pacijenti izloženi riziku od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije  
Inicijalna faza terapije zahteva poseban medicinski nadzor.

#### *Stariji pacijenti*

Videti odeljak 4.2.

#### *Hirurške intervencije*

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

#### *Praćenje bubrežne funkcije*

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

#### *Angioedem*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (videti odeljak 4.8). U slučaju angioedema, ramipril treba obustaviti.

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

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

#### *Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije*

Verovatnoća i težina anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena je povećana zbog ACE inhibicije. Pre desenzitizacije treba razmotriti privremeni prekid primene ramiprila.

#### *Hiperkalemija*

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

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija retko su zabeležene, a takođe je prijavljena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja leukocita kako bi se omogućilo otkrivanje moguće leukopenije. Češće praćenje savetuje se u početnoj fazi lečenja i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa istovremeno prisutnom kolagenom bolešću (npr. eritemski lupus ili skleroderma) i svih pacijenata lečenih drugim lekovima koji mogu prouzrokovati promene krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

#### *Etničke razlike*

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

#### *Kašalj*

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

## **U vezi sa amlodipinom**

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina kod hipertenzivnih kriza nisu ustanovljene.

### *Posebne populacije*

#### *Pacijenti sa srčanom insuficijencijom*

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U jednoj dugoročnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) prijavljena incidenca plućnih edema je bila viša u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, s obzirom na to da oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

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

#### *Stariji pacijenti*

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

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

### **Ramipril**

#### *Kombinacije koje su kontraindikovane*

Podaci iz kliničkih studija ukazuju da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povezana sa povećanom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u odnosu na upotrebu pojedinačnih lekova koji deluju na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ekstrakorporalno lečenje koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim „high flux” membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran-sulfatom, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3) - ukoliko je ovakvo lečenje neophodano, potrebno je razmotriti primenu druge vrste dijalizne membrane ili primenu druge vrste antihipertenzivnog leka.

#### *Mere opreza*

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

Trimetoprim i u fiksnoj doznoj kombinaciji sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol): Primećena je povećana incidenca hiperkalemije kod pacijenata koji primenjuju ACE inhibitore i trimetoprim i u fiksnoj kombinaciji doza sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol).

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

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

Alopurinol, imunosupresori, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da dovedu do promene broja ćelija krvi: povećana mogućnost hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

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

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

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

Inhibitori mTOR: moguć je povećan rizik nastanka angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove kao što su inhibitori mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Oprez se savetuje pri započinjanju terapije.

## **U vezi sa amlodipinom**

### *Uticaj drugih lekova na amlodipin*

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

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Kod pacijenata koji primenjuju klaritromicin sa amlodipinom postoji povećan rizik od hipotenzije. Savetuje se pažljivo praćenje pacijenata koji primenjuju amlodipin i klaritromicin.

Induktori CYP3A4: Nema dostupnih podataka o uticaju induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, preparati na bazi kantariona) može da dovede do nižih koncentracija amlodipina u plazmi. Neophodan je oprez prilikom propisivanja istovremene terapije amlodipinom i induktorima CYP3A4.

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

Dantrolen (infuzija): kod životinja je, nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena, zabeležena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps udruženi sa hiperkalemijom. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se istovremena primena sa blokatorima kalcijumskih kanala, kao što je amlodipin, izbegava kod pacijenata sa sumnjom na malignu hipertermiju, kao i u terapiji maligne hipertermije.

### *Uticaj amlodipina na druge lekove*

Dejstvo amlodipina na snižavanje krvnog pritiska je aditivno ukoliko se primenjuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima tj. ostalim lekovima koji snižavaju krvni pritisak.

U kliničkim ispitivanjima interakcije, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

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

Kada se takrolimus primenjuje istovremeno sa amlodipinom, postoji rizik od povećanja nivoa takrolimusa u krvi. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji primenjuju takrolimus zahteva pažljivo praćenje nivoa takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa po potrebi.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Imajući u vidu uticaj svake od komponenti leka u ovoj kombinaciji na trudnoću i laktaciju: lek Amloram se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovano je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Lek Amloram se ne preporučuje tokom dojenja. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju sa lekom Amloram treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku.

### *Trudnoća*

#### U vezi sa ramiprilom

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

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili ubedljivi; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zameniti alternativnom antihipertenzivnom terapijom koja ima utvrđeni bezbednosni profil za primenu u toku trudnoće. Kada se trudnoća dijagnostikuje, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je to odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju.

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

#### U vezi sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina kod trudnica još uvek nije utvrđena.

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

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

### *Dojenje*

#### U vezi sa ramiprilom

Zbog nedostatka informacija u vezi primene ramiprila tokom dojenja (videti odeljak 5.2), njegova primena se ne preporučuje i alternativna terapija sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilom tokom dojenja je poželjna, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene odojčadi.

#### U vezi sa amlodipinom

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u majčino mleko. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti sa dojenjem ili nastaviti/prekinuti sa terapijom amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku.

### *Plodnost*

Kod nekih pacijenata lečenih blokatorima kalcijumskih kanala zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida. Klinički podaci nisu dovoljni u pogledu potencijalnih efekata amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na pacovima, uočena su neželjena dejstva na muški fertilitet (videti odeljak 5.3).

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

Lek Amloram može imati blagi do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što su vrtoglavica, glavobolja, zamor) mogu smanjiti sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje i zbog toga predstavljaju rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od naročitog značaja (npr. upravljanje vozilom ili mašinama).

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

Bezbednosni profil ramiprila uključuje perzistentni suvi kašalj i reakcije koje su posledica hipotenzije.

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

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

Učestalost neželjenih reakcija je definisana prema sledećoj konvenciji:

Veoma često (>1/10)

Često (>1/100 do <1/10)

Povremeno (>1/1000 do <1/100)

Retko (>1/10000 do <1/1000)

Veoma retko (<1/10000)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene prilikom primene pojedinačnih komponenti, ramiprila i amlodipina:

Klasa sistema organa	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Povremeno	Eozinofilija	
	Retko	Smanjen broj leukocita (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj eritrocita, snižene vrednosti hemoglobina, smanjen broj trombocita	
	Veoma retko		Leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	Insuficijencija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Veoma retko		Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, povećane vrednosti antinuklearnih antitela (ANA)	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Često	Povećanje koncentracije kalijuma u krvi	
	Povremeno	Anoreksija, smanjenje apetita	
	Veoma retko		Hiperglikemija



	Nepoznato	Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi	
<i>Endokrini poremećaji</i>	Nepoznato	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona	
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Povremeno	Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaji spavanja uključujući somnolenciju	Nesanica, poremećaj raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Retko	Stanje konfuzije	Konfuzija
	Nepoznato	Poremećaj pažnje	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Glavobolja, vrtoglavica	Somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije)
	Povremeno	Vertigo, parestezija, ageuzija, dizgeuzija	Tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Retko	Tremor, poremećaj ravnoteže	
	Veoma retko		Hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	Cerebralna ishemija uključujući ishemijski insult i tranzitorni ishemijski napad, oslabljene psihomotorne sposobnosti, osećaj pečenja, parosmija	Ekstrapiramidalni poremećaj
<i>Poremećaji oka</i>	Povremeno	Poremećaji vida uključujući zamagljen vid	Poremećaj vida (uključujući diplopije)
	Retko	Konjunktivitis	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Povremeno		Tinitus
	Retko	Oštećenje sluha, tinitus	
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Često		Palpitacije
	Povremeno	Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmije, palpitacije, perifeni edem	
	Veoma retko		Infarkt miokarda, aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa	Crvenilo
	Povremeno	Crvenilo	Hipotezija
	Retko	Vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	

	Veoma retko		Vaskulitis
	Nepoznato	Raynaud-ov fenomen	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Neproductivni kašalj sa osećajem golicanja u grlu, bronhitis, sinuzitis, dispnea	
	Povremeno	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, nazalna kongestija	Dispnea, rinitis
	Veoma retko		Kašalj
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Gastrointestinalna inflamacija, digestivni poremećaji, nelagodnost u stomaku, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje	Abdominalni bol, mučnina
	Povremeno	Pankreatitis (izuzetno retko su zabeleženi slučajevi smrtnog ishoda pri primeni ACE inhibitora), povećanje enzima pankreasa, angioedem tankog creva, bol gornjeg abdomena uključujući gastritis, konstipaciju i suva usta	Povraćanje, dispepsija, promene u pražnjenju creva (uključujući dijareju i konstipaciju), suva usta
	Retko	Glositis	
	Veoma retko		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingiva
	Nepoznato	Aftozni stomatitis	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povremeno	Povećanje vrednosti enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina	
	Retko	Holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja	
	Veoma retko		Hepatitis, žutica, povećanje vrednosti enzima jetre*
	Nepoznato	Akutna insuficijencija jetre, holestazni ili citolitički hepatitis (izuzetno sa fatalnim ishodom)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Osip, naročito makulopapularni	
	Povremeno	Angioedem; izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva usled angioedema može da	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, pojačano znojenje,

		dovede do smrtnog ishoda; pruritus, hiperhidroza	pruritus, osip, egzantem
	Retko	Eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	
	Veoma retko	Fotosenzitivne reakcije	Angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>Quincke-ov</i> edem, fotosenzitivnost
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, multiformni eritema, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformni dermatitis, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, alopecija	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Često	Mišićni spazmi, mialgija	Oticanje zgloba
	Povremeno	Artralgija	Artralgija, mialgija, grčevi u mišićima, bol u leđima
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Povremeno	Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, poliurija, pogoršanja postojeće proteinurije, povišena vrednost uree i kreatinina u krvi	Poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Povremeno	Prolazna erektilna disfunkcija, smanjen libido	Impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često	Bol u grudima, umor	Edem, umor
	Povremeno	Pireksija	Bol u grudima, astenija, bol, slabost
	Retko	Astenija	
<i>Ispitivanja</i>	Povremeno		Povećanje ili smanjenje telesne mase

\*najčešće sa holestazom

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

##### Ramipril

Simptomi predoziranja ACE inhibitorima uključuju prekomernu perifernu vazodilataciju (sa značajnom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita i bubrežnu insuficijenciju. Potreban je strogi nadzor pacijenta, a terapija je simptomatska i suportivna. Savetuju se sledeće mere: primarna detoksikacija (ispiranje želuca, primena adsorbensa) i postupci za uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući, primenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se slabo eliminiše iz opšte cirkulacije hemodijalizom.

##### Amlodipin

Podaci o namernom predoziranju kod ljudi su ograničeni.

##### *Simptomi*

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

##### *Terapija*

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

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

U nekim slučajevima može biti delotvorno i ispiranje želuca. Primena aktivnog medicinskog uglja kod zdravih dobrovoljaca odmah ili do dva sata nakon primene 10 mg amlodipina, pokazala je da dolazi do značajnog smanjenja resorpcije amlodipina. S obzirom na to da se amlodipin u visokom procentu vezuje za proteine plazme, malo je verovatno da dijaliza može biti od koristi.

#### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

##### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** C09BB07

##### **Ramipril**

##### *Mehanizam dejstva*

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

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje sekrecije aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji kod hipertenzivnih

pacijenata crne rase (obično je to hipertenzivna populacija sa niskim sadržajem renina) u odnosu na ljude drugih rasa.

#### *Farmakodinamski efekti*

Antihipertenzivna svojstva:

Primena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Generalno, nema velikih promena u renalnom protoku plazme i brzini glomerularne filtracije. Primena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvence. Kod većine pacijenata, antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze nastaje za približno 1 – 2 sata posle oralno primenjene doze. Maksimalno dejstvo pojedinačne doze se obično postiže nakon 3 do 6 sati nakon oralne primene. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze obično traje 24 sata. Maksimalno antihipertenzivno dejstvo kod kontinuirane primene ramiprila se zapaža nakon 3 do 4 nedelje od početka primene. Pokazalo se da se antihipertenzivno dejstvo održava čak i tokom dugotrajne terapije od 2 godine. Nagli prekid terapije ramiprilom ne dovodi do brzog i prekomernog skoka krvnog pritiska.

#### *Klinička efikasnost i bezbednost primene*

##### Kardiovaskularna prevencija

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

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

Tabela 1. HOPE Studija: Glavni rezultati				
	Ramipril %	Placebo %	Relativni rizik (95% interval pouzdanosti)	p-vrednost
Svi pacijenti	n=4645	N=4652		
Primarni kombinovani događaji	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarkt miokarda	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Smrt usled KV uzroka	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Moždani udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundarni ishodi				
Smrt od bilo kog uzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za sprovođenjem revaskularizacije	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Komplikacije u vezi dijabetesa	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

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

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

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

Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II. ONTARGET je studija koja je sprovedena kod pacijenata koji su imali kardiovaskularna ili cerebrovaskularna oboljenja u anamnezi, ili dijabetes melitus tipa 2 uz dokazano oštećenje ciljanih organa. VA NEPHRON-D je studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se zbog toga ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

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

### *Pedijatrijska populacija*

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

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

## **Amlodipin**

### *Mehanizam dejstva*

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

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

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor („afterload”) protiv kojeg radi srce. S obzirom da srčana frekvencija ostaje stabilna, smanjenje opterećenja srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kiseonikom.

2. Mehanizam delovanja amlodipina verovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u zdravom tako i u delovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava dopremanje kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova angina).

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

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

#### Upotreba kod pacijenata sa insuficijencijom srca

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

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

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

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starijih od 55 godina je bilo randomizovano i praćeno tokom prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali bar još jedan faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući infarkt miokarda ili moždani udar (više od 6 meseci pre uključivanja u studiju) ili evidenciju o ostalim aterosklerotskim bolestima srca (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-holesterol <35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu pomoću elektrokardiograma ili ehokardiografijom (20,9%) ili su bili aktivni pušači (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda je bio kombinacija fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije bazirane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; p = 0,65. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda uočena je značajno veća incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) u grupi koja je primala amlodipin u odnosu na grupu koja je primala hlortalidon (10,2% u poređenju sa 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ipak, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; p = 0,20.

#### Pedijatrijska populacija (uzrasta 6 godina i stariji)

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

Razlika između dve primenjene doze nije bila statistički značajna.

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

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### **Ramipril**

#### *Resorpcija*

Posle oralne primene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta: maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi se postiže u toku jednog sata od primene. Na osnovu urinarne ekskrecije, može se zaključiti da je obim resorpcije najmanje 56% i da na nju značajno ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Bioraspoloživost aktivnog metabolita, ramiprilata, posle oralne primene doze od 2,5 mg i 5 mg je 45%. Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se dostižu 2-4 sata posle primene ramiprila. Koncentracije ramiprilata u stanju ravnoteže u plazmi posle primene jednom dnevno uobičajenih doza, postižu se otprilike do četvrtog dana lečenja.

#### *Distribucija*

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

#### *Metabolizam*

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

#### *Eliminacija*

Ekskrecija metabolita se odvija primarno preko bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazno. Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezivanja za angiotenzin konvertujući enzim i njegove spore disocijacije sa enzima, ramiprilat pokazuje produženo terminalno poluvreme eliminacije i pri veoma niskim koncentracijama u plazmi. Nakon ponovljenih jednodnevnih doza ramiprila, efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata bilo je 13-17 sati za doze 5-10 mg i značajno duže pri primeni nižih doza od 1,25-2,5 mg ramiprila. Ova razlika je posledica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata. Nakon primene pojedinačne oralne doze ramiprila od 10 mg, koncentracija ramiprila i njegovih metabolita u mleku je ispod nivoa detekcije. Međutim dejstvo nakon primene višestrukih doza nije poznato.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)*

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

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)*

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

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

#### *Dojenje*

Primena jednokratne oralne doze, 10 mg ramiprila nije dovela prisustva ramiprila i njegovih metabolita u koncentraciji u kojoj bi se mogli detektovati u majčinom mleku. Međutim, nije poznat efekat višestrukih doza.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

Klirens ramiprilata je u velikoj korelaciji sa telesnom masom ( $p < 0,01$ ), kao i sa dozom ( $p < 0,001$ ). Klirens i volumen distribucije povećao se sa porastom starosne dobi dece u svakoj doznoj grupi. Doza od 0,05 mg/kg telesne mase kod dece je postigla stepen izloženosti uporediv sa onom kod odraslih lečenih sa 5 mg ramiprila.

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

### **Amlodipin**

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

Nakon oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi 6-12 sati posle primene. Procenjena apsolutna bioraspoloživost je od 64-80%. Volumen distribucije je



oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

#### *Biotransformacija/eliminacija*

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

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

Dostupni su veoma ograničeni podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Klirens amlodipina je smanjen kod pacijenata sa insuficijencijom jetre što dovodi do produženog poluvremena eliminacije i povišenih vrednosti PIK od približno 40-60%.

#### *Upotreba kod starijih osoba*

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

#### *Upotreba kod dece*

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### **Ramipril**

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

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

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

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

Opsežni testovi mutagenosti u kojima je korišćeno više sistema testiranja, nisu pokazali da ramipril poseduje mutagena ili genotoksična svojstva.

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

#### **Amlodipin**

##### *Reproduktivna toksičnost*

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

### *Uticaj na plodnost*

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće\* od maksimalne preporučene doze za čoveka, koja iznosi 10 mg, a na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji na pacovima u kojoj je mužjacima primenjivan amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primenjuju kod ljudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustina sperme i smanjen broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

### *Karcinogeneza, mutogeneza*

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dve godine u koncentracijama predviđenim da obezbede dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu uočeni dokazi o karcinogenosti. Najveća doza (za miševе slična sa, a za pacove dva puta veća\* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševе ali ne i za pacove. Studije mutagenosti nisu otkrile sa lekom povezane efekte na nivou gena ili hromozoma.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule:

Celuloza, mikrokristalna  
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijum-skrobglikolat (tip A)  
Natrijum-stearilfumarat  
Skrob, kukuruzni, preželatinizovan  
Skrob, kukuruzni, preželatinizovan, niske vlažnosti

#### Kapa kapsule:

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

#### Telo kapsule:

Titan-dioksid (E171)  
Želatin.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine

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

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

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

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 5 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 6 blistera (ukupno 30 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

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

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

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd

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

*Amloram, 2,5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda: 515-01-04951-16-001*

*Amloram, 5 mg + 5 mg, kapsula, tvrda: 515-01-04955-16-001*

*Amloram, 5 mg + 10 mg, kapsula, tvrda: 515-01-04956-16-001*

*Amloram, 10 mg + 5 mg, kapsula, tvrda: 515-01-04954-16-001*

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

Datum prve dozvole: 01.08.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2017.