

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Rameam 5 mg/5 mg kapsula, tvrda
Rameam 5 mg/10 mg kapsula, tvrda
Rameam 10 mg/5 mg kapsula, tvrda
Rameam 10 mg/10 mg kapsula, tvrda

INN: ramipril/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci vidjeti tačku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

5 mg/5 mg kapsule, tvrde: Tijelo kapsule je narandžastobraon boje sa utisnutom crnom oznakom 0505. Poklopac kapsule je narandžastobraon boje. Sadržaj kapsule je bijeli do bjeličasti prah sa mogućim kristalima. Veličina kapsule je br. 2.

5 mg/10 mg kapsule, tvrde: Tijelo kapsule je bijele do bjeličaste boje sa utisnutom sivom oznakom 0510. Poklopac kapsule je braonkastocrvene boje. Sadržaj kapsule je bijeli do bjeličasti prah sa mogućim kristalima. Veličina kapsule je br. 0.

10 mg/5 mg kapsule, tvrde: Tijelo kapsule je bijele do bjeličaste boje sa utisnutom sivom oznakom 1005. Poklopac kapsule je narandžastobraon boje. Sadržaj kapsule je bijeli do bjeličasti prah sa mogućim kristalima. Veličina kapsule je br. 0.

10 mg/10 mg kapsule, tvrde: Tijelo kapsule je braonkastocrvene boje sa utisnutom bijelom oznakom 1010. Poklopac kapsule je braonkastocrvene boje. Sadržaj kapsule je bijeli do bjeličasti prah sa mogućim kristalima. Veličina kapsule je br. 0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Rameam je indikovao kao supstituciona terapija za liječenje hipertenzije kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primjenom ramiprila i amlodipina, primijenjenih u istim dozama kao u ovoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Preporučena doza lijeka Rameam je jedna kapsula dnevno.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

Prije prelaska na lijek Rameam krvi pritisak pacijenata mora biti kontrolisan stabilnim dozama monokomponentata, primijenjenim istovremeno. Doza lijeka Rameam mora biti zasnovana na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja za pacijente sa oštećenjem bubrega, kod svakog pacijenta se moraju titrirati doze korišćenjem pojedinačnih komponenti ramiprila i amlodipina.

Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.

Ramipril se blago dijalizuje, zato se ovaj lijek mora davati nekoliko sati nakon izvršene hemodijalize.

Amlodipin ne može da se odvoji putem dijalize. Amlodipin bi trebalo posebno oprezno davati pacijentima koji idu na dijalizu.

Treba pažljivo pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lijekom Rameam. U slučaju pogoršanja funkcije bubrega, trebalo bi prekinuti primjenu lijeka Rameam i zamijeniti ga pojedinačnim komponentama prilagođenim na odgovarajući način.

Dnevna doza ramiprila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba da bude zasnovana na klirensu kreatinina (vidjeti tačku 5.2):

- ako je klirens kreatinina ≥ 60 mL/min, nije neophodno prilagođavanje početne doze (2,5 mg/dnevno); maksimalna dnevna doza ramiprila je 10 mg,
- ako je klirens kreatinina između 30-60 mL/min, nije neophodno prilagođavanje početne doze (2,5 mg/dnevno); maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg,
- ako je klirens kreatinina između 10 i 30 mL/min, početna doza je 1,25 mg/dnevno, a maksimalna dnevna doza ramiprila je 5 mg;

Starije osobe

Kod starijih osoba se savjetuje niža početna doza, a povećavanje doze mora biti sa oprezom.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost upotrebe lijeka Rameam kod djece nisu potvrđeni. Rezime trenutno dostupnih podataka daje se u tačkama 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali se ne može dati nikakva preporuka za doziranje.

Način primjene

Pošto hrana ne utiče na resorpciju ramiprila i amlodipina, Rameam se može uzimati bez obzira na obroke. Preporučuje se da se Rameam uzima u isto vrijeme tokom dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

U vezi sa ramiprilom:

- istovremena primjena lijeka Rameam sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili smanjenu funkciju bubrega ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (vidjeti tačke 4.5 i 5.1),
- istorija angioedema (nasljedna, idiopatska ili zbog ranijih angioedema sa ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II),
- ekstrakorporealne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (vidjeti tačku 4.5),
- značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog bubrega koji je u funkciji,
- drugo i treće tromjesječne trudnoće (vidjeti tačke 4.4 i 4.6),
- nestabilna hipotenzivna ili hemodinamička stanja.

Istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lijekom Rameam ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

U vezi sa amlodipinom:

- ozbiljna hipotenzija,
- šok (uključujući kardiogeni šok),
- opstrukcija protoka iz leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena),
- hemodinamički nestabilna insuficijencija srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Savjetuje se oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe diureticima zbog mogućeg pada volumena i/ili gubitka soli. Treba pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

U vezi sa ramiprilom

Posebne populacije

Trudnoća

**Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.**

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za primjenu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (vidjeti tačke 4.3 i 4.6).

Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije

- Pacijenti sa snažnom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Kod pacijenata sa snažnom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog pritiska i slabljenja funkcije bubrega zbog ACE inhibicije, naročito kada se ACE inhibitor ili istovremeno primijenjeni diuretik daje prvi put ili prilikom prvog povećavanja doze.

Značajna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron se može pretpostaviti, a medicinski nadzor koji uključuje praćenje krvnog pritiska neophodan je, na primjer, kod:

- pacijenata sa ozbiljnom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom insuficijencijom srca,
- pacijenata sa hemodinamički relevantnim poremećajem dotoka ili isticanja krvi iz lijeve komore (npr. stenoza arterije ili mitralnog zaliska,
- pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije kojima je drugi bubreg funkcionalan,
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitom,
- pacijenata tokom većih hirurških intervencija ili za vreme anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Uopšteno, preporučuje se korigovanje dehidracije, hipovolemije ili gubitka soli pre otpočinjanja terapije (kod pacijenata sa insuficijencijom srca, međutim, ova korektivna dejstva se moraju pažljivo proceniti u odnosu na rizik od hipervolemije).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada sistema RAAS nastala zbog kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (vidjeti tačke 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija sa dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se smije sprovoditi isključivo pod ljekarskim nadzorom i uz često pomno praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

- Prolazna ili dugotrajna insuficijencija srca nakon infarkta miokarda
- Pacijenti sa rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije

Početna faza terapije zahtijeva poseban medicinski nadzor.

Stariji pacijenti

Vidjeti tačku 4.2.

Hirurške intervencije

Preporučuje se prekid terapije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, kao što je ramipril, jedan dan prije hirurške intervencije, ako je to moguće.

Praćenje rada bubrega

Funkciju bubrega treba piorocjenjivati prije i tokom terapije, a doziranje prilagoditi, naročito u početnim nedeljama terapije. Posebno pažljivo praćenje neophodno je kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti tačku 4.2). Postoji rizik od umanjena funkcije bubrega, naročito kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca ili nakon transplantacije bubrega.

Angioedem

Angioedem je zabilježen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (vidjeti tačku 4.8). Ako se javi angioedem, terapija ramiprilom se mora prekinuti. Odmah se mora uvesti hitna terapija. Pacijenta treba držati pod nadzorom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ga nakon potpunog povlačenja simptoma. Intestinalni angioedem je zabilježen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima uključujući lijek ramipril (vidjeti tačku 4.8). Kod ovih pacijenata javlja se bol u abdomenu (sa mučninom ili povraćanjem ili bez njih).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

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

Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije

Povećana je vjerojatnoća javljanja anafilaktičnih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i drugih alergena tokom inhibicije ACE. Pre desenzibilizacije treba razmotriti privremeno prekidanje terapije ramiprilom.

Hiperkalemija

Primjećena je hiperkalemija kod nekih pacijenata koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući i ramipril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Pacijenti kod kojih postoji rizik od nastanka hiperkalemije uključuju one sa insuficijencijom bubrega, stare pacijente (>70 godina), pacijente sa nekontrolisanim dijabetesom melitusom, ili one koji koriste kalijumove soli, diuretike koji zadržavaju kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju kalijum u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih), ili stanja kao što su dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza. Ako je potrebna istovremena terapija gore navedenim proizvodima, preporučuje se redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu pacijenta (vidjeti tačku 4.5).

Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) i posljedična hiponatremija primjećeni su kod nekih pacijenata liječenih ramiprilom. Savjetuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih osoba i kod drugih pacijenata sa rizikom od hiponatremije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su se javile neutropenija/agranulocitoza, kao i trombocitopenija i anemija, a bila je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih zrnaca kako bi se omogućilo otkrivanje potencijalne leukopenije. Češće praćenje se savjetuje u početnoj fazi terapije i kod pacijenata sa umanjenom funkcijom bubrega, kod onih koji istovremeno imaju kolagensku bolest (npr. eritemski lupus ili skleroderma) i kod svih pacijenata koji su na terapiji drugim lijekovima koji mogu da prouzrokuju promjene u krvnoj slici (vidjeti tačke 4.5 i 4.8).

Etničke razlike

ACE inhibitori izazivaju veći broj angioedema kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može da bude manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod osoba crne rase nego kod pacijenata ostalih rasa, vjerovatno zbog toga što kod hipertenzivnih pacijenata crne rase prevladava hipertenzija sa niskim nivoom renina.

Kašalj

Tokom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da je kašalj bio neproduktivan i uporan i da se izgubio poslije ukidanja terapije. Kašalj uzrokovan primjenom ACE inhibitora mora da se uzme u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

U vezi sa amlodipinom

Bezbjednost i efikasnost upotrebe amlodipina u vrijeme hipertenzivne krize nisu potvrđeni.

Posebne populacije

Pacijenti sa insuficijencijom srca

Pacijenti koji boluju od insuficijencije srca moraju se oprezno liječiti. U dugotrajnim istraživanjima kontrolisanim placebom sa pacijentima sa ozbiljnom insuficijencijom srca (III i IV stepen prema NYHA klasifikaciji) zabilježena incidenca pulmonalnog edema bila je veća u grupi liječenoj amlodipinom nego u grupi koja je dobijala placebo (vidjeti tačku 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, zato što oni mogu da povećaju rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Pacijenti sa poremećajem u radu jetre

Poluživot amlodipina je produžen, a vrijednosti PIK povećane kod pacijenata sa umanjenom funkcijom jetre - nisu utvrđene preporuke za doziranje. Amlodipin treba zbog toga uvesti sa najmanjom dozom iz preporučenog opsega, a treba biti oprezan i kod uvođenja terapije i prilikom povećavanja doze. Sporo titriranje doze i pažljivo praćenje može biti neophodno kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba oprezno povećavati dozu (vidjeti tačke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Amlodipin se kod ovih pacijenata može koristiti u normalnim dozama. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu bile povezane sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin ne može da se odvoji putem dijalize.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

U vezi sa ramiprilom

Podaci iz kliničkih istraživanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nastala uslijed kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji deluje na RAAS (vidjeti tačke 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindikovane kombinacije

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim membranama sa visokim protokom (npr. poliakrilonitril membrane) i afereza lipoproteina niske gustine dekstran-sulfatom, dovode do povećanog rizika od ozbiljnih anafilaktoidnih reakcija (vidjeti tačku 4.3). Ako je takva terapija neophodna, treba razmotriti mogućnost primjene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenziva.

Mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kalijumove soli, heparin, diuretici koji zadržavaju kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju kalijum u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin). Može se javiti hiperkalemija, zbog toga je neophodno pažljivo praćenje kalijuma u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge supstance koje mogu da smanje krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin). Može se pretpostaviti povećanje rizika od hipertenzije (vidjeti tačku 4.2 o diureticima).

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koje mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ramiprila. Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu da izmijene broj krvnih zrnaca: Povećana vjerovatnoća hematoloških reakcija (vidjeti tačku 4.4).

Soli litijuma: Ekskrecija litijuma može biti umanjena ACE inhibitorima i zbog toga može biti povećana toksičnost litijuma. Mora se pratiti koncentracija litijuma.

Antidijabetički lijekovi uključujući insulin: Mogu se javiti hipoglikemičke reakcije. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i acetilsalicilna kiselina: Može se pretpostaviti smanjenje antihipertenzivnog dejstva ramiprila. Osim toga, istovremena terapija ACE inhibitorima i lijekovima NSAIL grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i do povećanja kalemije.

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

Trimetoprim i kombinacija fiksni doza sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Primjećena je povećana incidenca hiperkalemije kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim sa kombinacijom fiksni doza sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol).

U vezi sa amlodipinom

Dejstva drugih lijekova na amlodipin

Klaritromicin: Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Istovremena primjena klaritromicina i amlodipina može da dovede do povećanog rizika za hipertenziju. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju istovremeno ova dva lijeka.

CYP3A4 inhibitori: Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može da bude izraženiji kod starijih osoba. Zato može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

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

Primjena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, zato što se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanja dejstva na snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija): Kod životinja je zabilježena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps vezani za hiperkalemiju nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije savjetuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i u liječenju maligne hipertermije.

Dejstva amlodipina na druge lijekove

Amlodipin aditivno deluje na snižavanje krvnog pritiska izazvano djelovanjem drugih lijekova sa antihipertenzivnim svojstvima.

Takrolimus: Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istovremeno sa amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti jasan. Da bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina kod pacijenata liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje njegove doze kada je potrebno.

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

Ciklosporin: Nisu vršena istraživanja interakcija lijekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca i drugih populacija, osim kod pacijenata sa izvršenom transplantacijom bubrega, gdje je primijećeno varijabilno povećanje minimalne koncentracije (prosečno 0% - 40%) ciklosporina. Treba razmotriti praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenta sa presađenim bubregom koji dobijaju amlodipin i, prema potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istovremena primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja od 77% izloženosti simvastatinu u poređenju sa davanjem simvastatina samostalno. Ograničite dozu simvastatina kod pacijenta koji dobijaju amlodipin na 20 mg dnevno.

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

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Lijek Rameam se ne preporučuje tokom prvog tromesečja trudnoće, a kontraindikovano je tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće.

Rameam se ne preporučuje tokom perioda dojenja. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lijekom Rameam treba donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dete i koristi terapije amlodipinom za majku.

Trudnoća

U vezi sa ramiprilom

Lijek Rameam se ne preporučuje tokom prvog tromesečja trudnoće (vidjeti tačku 4.4), a kontraindikovano je tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće (vidjeti tačku 4.3).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromesečja trudnoće nisu bili odlučujući, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnios, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem tromesečju (vidjeti tačku 5.3). Ako je do izloženosti došlo od drugog tromesečja trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba proveriti ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (vidjeti i tačke 4.3 i 4.4).

U vezi sa amlodipinom

Bezbednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U istraživanjima na životinjama primijećena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti tačku 5.3).

Upotreba u trudnoći se preporučuje samo kad nema bezbednije alternative i kada samo oboljenje nosi veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

U vezi sa ramiprilom

Zbog toga što nema dovoljno dostupnih podataka o upotrebi ramiprila tokom dojenja (vidjeti tačku 5.2), ramipril se ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbijednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prerano rođenih beba.

U vezi sa amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3-7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o tome da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije amlodipinom za majku.

Fertilitet

Zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida kod nekih pacijenata koji su liječeni blokatorima kalcijumskih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka kada je u pitanju potencijalno dejstvo amlodipina na fertilitet. U jednom istraživanju sa pacovima zabilježena su neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka (vidjeti tačku 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.

Lijek Rameam može da ima mali ili umjereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica, glavobolja, nesvestica) mogu da umanje sposobnost pacijenta za koncentraciju i reakciju, zato je veoma važno ustanoviti rizik u situacijama kada su ove sposobnosti od posebne važnosti (npr. upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama). To naročito može da se javi na početku terapije ili kada se na ovaj lijek prelazi sa drugih lijekova. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednosni profil ramiprila uključuje uporni suvi kašalj i reakcije usled hipotenzije. Ozbiljne neželjene reakcije uključuju moždani udar, infarkt miokarda, angioedem, hiperkalemiju, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, ozbiljne reakcije na koži i neutropeniju/agranulocitozu.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije tokom terapije amlodipinom su pospanost, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, napadi rumenila, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva, edem i malaksalost.

Učestalost neželjenih reakcija je definisana uz pomoć slijedeće konvencije:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Slijedeće neželjene reakcije su zabilježene tokom nezavisnih terapija ramiprilom i amlodipinom:

Klasifikacija po sistemima organa	Učestalost	Ramipril	Amlodipin
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Povremeno	eozinofilija	
	Rijetko	smanjen broj bijelih krvnih zrnaca (uključujući neutropeniju ili agranulocitozu), smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, smanjen hemoglobin, smanjen broj trombocita	
	Veoma rijetko		leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	insuficijencija koštane srži, pancitopenija, hemolitička anemija	
Imunološki poremećaji	Veoma rijetko		alergijske reakcije
	Nepoznato	anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije, povećanje antinuklearnih antitela	
Endokrinološki poremećaji	Nepoznato	sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	povećan kalijum u krvi	
	Povremeno	anoreksija, smanjen apetit	
	Veoma rijetko		hiperglikemija
	Nepoznato	smanjen natrijum u krvi	
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, uznemirenost, poremećaji sna uključujući pospanost	nesanica, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Rijetko	stanje konfuzije	zbuđenost
	Nepoznato	poremećaj pažnje	
Poremećaji nervnog sistema	Često	glavobolja, vrtoglavica.	pospanost, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije)
	Povremeno	vertigo, parestezija, ageuzija, disgeuzija	tremor, poremećaj čula ukusa, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Rijetko	tremor, poremećaj ravnoteže	
	Veoma rijetko		hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	cerebralna ishemija uključujući ishemijski	

		moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, umanjene psihomotorne sposobnosti, osećanje vreline, parosmija, ekstrapiramidalni poremećaj	
Poremećaji na nivou oka	Povremeno	poremećaji vida, uključujući zamućeni vid	vizuelni poremećaji (uključujući diplopiju)
	Rijetko	konjunktivitis	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Povremeno		tinitus
	Rijetko	pogoršanje sluha, tinitus	
Kardiološki poremećaji	Često		Palpitacije
	Povremeno	ishemija miokarda uključujući anginu pectoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i aatrijalnu fibrilaciju)
	Veoma rijetko		infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Često	hipotenzija, smanjen ortostatski krvni pritisak, sinkopa	nastupi rumenila
	Povremeno	nastupi rumenila	hipotenzija
	Rijetko	vaskularna stenoza, hipoperfuzija, vaskulitis	
	Veoma rijetko		vaskulitis
	Nepoznato	Rejnoov fenomen	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	neproduktivni kašalj sa golicanjem, bronhitis, sinuzitis, dispneja	dispneja
	Povremeno	bronhospazam uključujući pogoršanje astme, zamućen nos	kašalj, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	zapaljenje gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagodnost u stomaku, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, neredovna stolica (uključujući dijareju i opstipaciju)
	Povremeno	pankreatitis (u veoma izuzetnim slučajevima zabilježeni su slučajevi fatalnog ishoda sa ACE inhibitorima), povećanje enzima pankreasa, angioedem tankog creva, bol u gornjem delu abdomena, uključujući gastritis, opstipacija, suva usta	Povraćanje, suva usta
	Rijetko	glositis	
	Veoma rijetko		pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni
	Nepoznato	aftozni stomatitis	
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	povećani enzimi jetre i/ili konjugovani bilirubin	
	Rijetko	holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja	
	Veoma rijetko		hepatitis, žutica, povećani enzimi jetre*
	Nepoznato	akutna insuficijencija jetre, holestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod se javio u veoma izuzetnim slučajevima)	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Često	osip, naročito makulopapularni	
	Povremeno	angioedem, u veoma izuzetnim slučajevima opstrukcija disajnih puteva nastala uslijed angioedema može da dovede do fatalnog ishoda, pruritus, hiperhidroza	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	Rijetko	eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza	
	Veoma rijetko	fotosenzitivne reakcije	angioedem, eritem multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stivens-Džonsonov sindrom,

			Kvinkeov edem, fotosenzitivnost
	Nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, Stivens-Džonsonov sindrom, eritem multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, psorijaziformnidermatitis, pemfigoid ili lišajni egzantem ili enantem, alopecija	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Često	mišićni spazmi, mijalgija	oticanje gležnjeva, mišićni spazmi
	Povremeno	artralgija	artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	oštećenje bubrega, uključujući akutno otkazivanje bubrega, povećano lučenje mokraće, pogoršanje postojeće proteinurije, povećana urea u krvi, povećan kreatinin u krvi	poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, povećana učestalost mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Povremeno	prolazna erektilna impotencija, smanjen libido	impotencija, ginekomastija
	Nepoznato	ginekomastija	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Veoma često		edem
	Često	bol u grudima, malaksalost	malaksalost, astenija
	Povremeno	pireksija	bol u grudima, bol, osećanje slabosti
	Rijetko	astenija	
Laboratorijska ispitivanja	Povremeno		povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine

*najčešće sa holestazom

Izuzetni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma zabilježeni su sa terapijom amlodipinom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U vezi sa ramiprilom

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu da uključuju prekomernu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom, šok), bradikardiju, poremećaje elektrolita i insuficijenciju bubrega. Pacijenta treba pažljivo pratiti, a terapija treba da bude simptomatska i suporativna. Predložene mjere uključuju prvo detoksikaciju (ispiranje želuca, primenu apsorbenata) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primenu alfa 1 adrenergičnih agonista ili primenu angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se slabo uklanja iz opšte cirkulacije hemodijalizom.

Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.

U vezi sa amlodipinom

Iskustva sa namernim predoziranjem kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju na to da veliko predoziranje može da dovede do prekomerne periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabilježena je i izražena i, vjerovatno, produžena sistemska hipotenzija do šoka, uključujući i šok sa fatalnim ishodom.

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

Terapija

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, kao i obraćanje pažnje na zapreminu tečnosti u cirkulaciji i izlučivanje urina.

Vazokonstriktor može da pomogne u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Intravenski kalcijum-glukonat može da bude koristan u preokretanju dejstva na blokiranje kalcijumovih kanala.

Ispiranje želuca može biti od koristi u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca se pokazalo da primjena aktivnog uglja i do 2 sata nakon unosa amlodipina od 10 mg može da smanji stopu resorpcije amlodipina. Pošto se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine, nije vjerovatno da će biti koristi od dijalize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lijekovi koji djeluju na sistem renin-angiotenzin, antagonisti receptora angiotenzina II i blokatori kalcijumskih kanala

ATC kôd: C09BB07

Ramipril

Mehanizam dejstva

Ramiprilat, aktivni metabolit prolijeka ramipril, inhibira djelovanje enzima dipeptidilkarboksipeptidaza I (sinonimi: angiotenzin konvertujući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivima ovaj enzim katalizuje pretvaranje angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktorsku supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjeno formiranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovodi do vazodilatacije.

Kako angiotenzin II stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izazva smanjenje lučenja aldosterona. Prosječan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je manji kod crnih hipertenzivnih pacijenata (obično hipertenzivna populacija sa niskim reninom) nego kod pacijenata ostalih rasa.

Farmakodinamski efekti

Anihipertenzivna svojstva:

Primjena ramiprila dovodi do primetnog pada perifernog arterijskog otpora. Obično, nema većih promjena u renalnom protoku plazme i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzacionog ubrzanja rada srca. Kod većine pacijenata početak anihipertenzivnog dejstva pojedinačne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primene. Maksimalno dejstvo pojedinačne doze se obično dostiže 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Anihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze obično traje 24 sata.

Maksimalno anihipertenzivno dejstvo kontinuirane terapije ramiprilom obično se javlja nakon 3 do 4 nedelje. Pokazalo se da se anihipertenzivni učinak zadržava tokom dugotrajne terapije u trajanju od 2 godine. Nagli prekid terapije ramiprilom ne izaziva brz i prekomeran ponovni porast krvnog pritiska.

Klinička efikasnost i bezbednost

**Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.**

Kardiovaskularna prevencija:

Sprovedeno je istraživanje prevencije kontrolisano placebo (istraživanje HOPE) u kome je ramipril dodat standardnoj terapiji kod više od 9.200 pacijenata. Pacijenti sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja nakon ili ateroskleroškog kardiovaskularnog oboljenja (koronarna bolest srca, moždani udar ili periferno vaskularno oboljenje u anamnezi) ili sa dijabetesom melitusom sa najmanje jednim dodatnim faktorom rizika (potvrđena mikroalbuminurija, hipertenzija, povišen ukupni nivo holesterola, nizak holesterol u lipoproteinu visoke gustine ili pušenje) bili su uključeni u ovo istraživanje.

Istraživanje je pokazalo da ramipril statistički značajno smanjuje incidencu infarkta miokarda, smrtnu ishodu uslijed kardiovaskularnih uzroka i moždanog udara, samostalno ili u kombinaciji (primarno kombinovani događaji).

Tabela 1. Istraživanje HOPE: Najvažniji rezultati				
	Ramipril %	Placebo %	Relativni rizik (95% pouzdanosti) interval	p-vrijednost
Svi pacijenti	n=4.645	n=4.652		
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 uslijed kardiovaskularnih 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 usled bilo kog uzroka	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba za revaskularizacijom	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 povezane sa dijabetesom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Istraživanje MICROHOPE, unapred definisano podistraživanje studije HOPE, se bavilo dejstvom dodavanja ramiprila od 10 mg tekućem režimu lečenja naspram placeba kod 3.577 pacijenata sa starosti ≥ 55 godina (bez gornje starosne granice), sa većinom ispitanika sa dijabetesom tipa 2 (i sa najmanje još jednim KV faktorom rizika), koji su bili normotenzivni ili hipertenzivni.

Primarna analiza je pokazala da se kod 117 (6,5%) učesnika sa ramiprilom i 149 (8,4%) sa placeboom javila očigledna nefropatija, što odgovara vrijednostima RRR 24%, 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

U dva velika istraživanja kontrolisana placebo - Globalno istraživanje ishoda stalne terapije samim telmisartanom i u kombinaciji sa ramiprilom (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - ONTARGET) i Nefropatija kod dijabetesa (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON-D), istraživana je primjena ACE inhibitora sa blokatorima receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo istraživanje sprovedeno kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja, ili sa dijabetesom melitusom tipa 2 praćenim dokazima o oštećenju ciljnog organa. VA NEPHRON-D je bilo istraživanje sa pacijentima sa dijabetesom melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova istraživanja su pokazala da nema značajnog korisnog dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je zabilježen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE -inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se zbog toga ne smiju istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Istraživanje aliskirena kod dijabetesa tipa 2 korišćenjem ishoda za kardiovaskularna i bubrežna oboljenja (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - ALTITUDE) bilo je osmišljeno da ispita korisna dejstva dodavanja aliskirena u standardnu terapiju sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Ovo istraživanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili češći u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu

koja je dobijala placebo, a ozbiljni neželjeni događaji i ispitivani neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće zabilježeni u grupi sa aliskirenom nego u grupi sa placebo.

Amlodipin

Mehanizam dejstva

Amlodipin je inhibitor priliva jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (spori blokatori kanala ili antagonisti kalcijumovih jona) i inhibira transmembranski priliv jona kalcijuma u srčane i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina nastaje usled direktnog opuštanja vaskularnih glatkih mišića. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sljedeća dva dejstva:

1) Amlodipin širi periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor (afterload) protiv koga radi srce. Pošto brzina rada srca ostaje stabilna, ovo praznjenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda kao i zahteve za kiseonikom.

2) Mehanizam delovanja amlodipina vjerovatno uključuje i širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola i u normalnim i u ishemijskim regijama. Ovo širenje povećava snabdevanje miokarda kiseonikom kod pacijenata sa koronarnim arterijskim spazmom (Princmetalova ili varijantna angina).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno smanjenje krvnog pritiska (i u stojećem i u ležećem položaju) tokom čitavog intervala od 24 sata. Zbog sporog otpočinjanja dejstva, akutna hipotenzija nije karakteristična za primenu amlodipina.

Amlodipin nije bio povezan sa bilo kakvim metaboličkim neželjenim dejstvima, ni promjenama lipida u plazmi i može se koristiti kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Upotreba kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Hemodinamičke studije i klinička istraživanja zasnovana na fizičkom vježbanju kod pacijenata sa insuficijencijom srca klasa II-IV po NYHA klasifikaciji, pokazala su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja, mjereno tolerancijom fizičkog vežbanja, udelom protoka iz lijeve komore i kliničkom simptomatologijom.

Istraživanje kontrolisano placebo (PRAISE) osmišljeno tako da procenjuje pacijente sa srčanom insuficijencijom klasa III-IV po NYHA klasifikaciji koji su dobijali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombinovanog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U dugotrajnom istraživanju kontrolisanom placebo (PRAISE-2) praćeni su pacijenti koji su primali amlodipin, a koji su imali srčanu insuficijenciju klase III i IV po NYHA klasifikaciji, bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na postojeće ishemično oboljenje. Na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao uticaja na ukupan mortalitet ili kardiovaskularni mortalitet. U ovoj istoj populaciji amlodipin je bio povezan sa povećanjem izvještaja o pulmonalnom edemu.

Ispitivanje terapije za sprečavanje srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje morbiditeta/mortaliteta koje se bavilo antihipertenzivnom i terapijom za snižavanje lipida u prevenciji srčanog udara (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) izvršeno je da bi se uporedile novije terapije lijekovima: amlodipin 2,5-10 mg/d (blokator kalcijumskih kanala) ili lisinopril 10-40 mg/d (ACE inhibitor) kao terapije prve linije u odnosu na tiazidne diuretike, hlortalidon 12,5-25 mg/d kod blage do umerene hipertenzije.

Ukupno 33.357 hipertenzivna pacijenata starosti od 55 godina ili stariji bili su raspoređeni slučajnim uzorkom i praćeni prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika vezan za koronarnu bolest srca. Oni su obuhvatali: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre uključivanja u studiju) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-h < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofija leve komore dijagnostikovana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je sastavljen od fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajnih razlika u primarnim ishodima između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na hlortalidonu: RR 0,98 95% CI (0,90--1,07) p = 0,65. Među sekundarnim ishodima, incidenca otkazivanja srca (sastavni deo složenih kombinovanih kardiovaskularnih ishoda) bila je značajno viša u grupi sa amlodipinom u poređenju sa grupom sa hlortalidonom (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim,

**Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.**

nije bilo značajnih razlika u mortalitetu od svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na hlortalidonu: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p = 0,20.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ramipril

Resorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, maksimalna koncentracija ramiprila u plazmi dostiže se u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije je najmanje 56% i na njega ne utiče u značajnoj meri prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita, ramiprilata, nakon oralne primene doza od 2,5 mg i 5 mg ramiprila je 45%. Maksimalna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se dostiže 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stabilno stanje koncentracije ramiprilata u plazmi nakon doziranja od jednom dnevno sa uobičajenim dozama ramiprila dostiže se približno četvrtog dana terapije.

Distribucija

Vezivanje ramiprila za proteine u serumu je približno 73%, a ramiprilata oko 56%.

Metabolizam

Ramipril se gotovo u potpunosti metaboliše u ramiprilat i u diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

Ekskrecija metabolita je pre svega renalna. Koncentracija ramiprilata u plazmi opada u više faza. Zbog svog jakog, zasićenog vezivanja za ACE i sporog odvajanja od enzima, ramiprilat pokazuje produženu krajnju fazu eliminacije pri veoma niskim koncentracijama u plazmi. Nakon višestrukog doziranja ramiprila jednom dnevno, efikasni poluživot koncentracija ramiprilata bio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg, a duže za manje doze od 1,25-2,5 mg. Ova razlika je povezana sa zasićenim kapacitetom enzima za vezivanje ramiprilata. Nije bilo moguće otkriti koncentraciju ramiprila i njegovog metabolita u mlijeku majke nakon primene pojedinačne doze ramiprila. Međutim, efekti višestrukih doza nisu poznati.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti tačku 4.2)

Renalna ekskrecija ramiprilata smanjena je kod pacijenta sa umanjenom funkcijom bubrega, a renalni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan sa klirensom kreatinina. Rezultat ovoga je porast koncentracije ramiprilata u plazmi, koja kod ovih pacijenata opada sporije nego kod pacijenata sa normalnim radom bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem jetre (vidjeti tačku 4.2)

Kod pacijenta sa umanjenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila do ramiprilata bio je odložen, zbog umanjene aktivnosti hepatičkih esteraza, a koncentracija ramiprila u plazmi kod ovih pacijenata bila je povećana. Maksimalna koncentracija ramiprilata kod ovih pacijenata, međutim, nije se razlikovala od one koja je primećena kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre.

Laktacija

Nakon jedne pojedinačne oralne doze ramiprila od 10 mg koncentraciju u humanom mlijeku nije bilo moguće ustanoviti. Međutim, efekti višestrukih doza nisu poznati.

Amlodipin

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Nakon oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost procenjena je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 l/kg. Istraživanja u *in vitro* uslovima su pokazala da se približno 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Krajnje vreme polueliminacije u plazmi je oko 35-50 sati i usklađeno je sa doziranjem od jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite, pri čemu se 10% osnovnog jedinjenja i 60%

metabolita izlučuje u urinu.

Upotreba u slučaju oštećenja funkcije jetre

Veoma ograničeni klinički podaci su dostupni vezano za primjenu amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji dovodi do dužeg poluživota i povećanja vrijednosti PIK za približno 40-60%.

Upotreba kod starijih osoba

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina može da bude smanjen i dovodi do povećanja vrijednosti PIK i vremena polueliminacije kod starijih pacijenata. Povećanja vrijednosti PIK i vremena polueliminacije kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca bila su u granicama očekivanog u starosnoj grupi pacijenata koja je ispitivana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

U vezi sa ramiprilom

Otkriveno je da oralna primjena ramiprila nije izazvala akutnu toksičnost kod glodara i pasa. Sprovedena su istraživanja koja su uključivala hroničnu oralnu primjenu kod pacova, pasa i majmuna. Indikacije pomjeranja elektrolita u plazmi i promene u krvnoj slici otkrivene se kod 3 vrste. Kao posljedica farmakodinamske aktivnosti ramiprila, zabilježeno je izraženo uvećanje jukstaglomerularnog aparata kod pasa i majmuna, počev od dnevnih doza od 250 mg/kg/d. Pacovi, psi i majmuni podnosili su dnevne doze od 2, 2,5 i 8 mg/kg/d, tim redoslijedom, bez štetnih dejstava. Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova, zečeva i majmuna nisu otkrile teratogena svojstva. Fertilitet nije bio umanjen ni kod mužjaka ni kod ženki pacova. Primjena ramiprila kod ženki pacova tokom fetalnog perioda i laktacije dovela je do ireverzibilnog oštećenja bubrega (dilatacija renalnog pelvisa) kod potomaka pri dnevnim dozama od 50 mg/kg telesne mase ili većim. Ekstenzivna testiranja mutagenosti pomoću nekoliko sistema testova nisu otkrila indikacije da ramipril poseduje mutagena ili genotoksična svojstva. Ireverzibilno oštećenje bubrega je primijećeno kod veoma mladih pacova kojima je data jedna doza ramiprila.

U vezi sa amlodipinom

Reproduktivna toksičnost:

Istraživanja reprodukcije kod pacova i miševa pokazala su odlaganje termina porođaja, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi na osnovu mg/kg.

Umanjenje fertiliteta:

Nije bio dejstva na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama i do 10 mg/kg/dan (8 puta veće* od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg na osnovu mg/m²).

U drugoj studiji sa pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin besilat 30 dana u dozama koje su bile slične dozama kod ljudi na osnovu mg/kg, zabilježena je smanjena koncentracija folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih ćelija.

Kancerogenost, mutagenost:

Kod pacova i miševa koji su kroz hranu dobijali amlodipin tokom dvije godine, u koncentracijama preračunatim tako da odgovaraju dnevnom nivou doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu se javili dokazi o kancerogenosti. Najveće doze (kod miševa, približno isto, a kod pacova dva puta* veće od preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m²) bile su približne maksimalnim tolerisanim dozama kod miševa, ali ne i kod pacova. Istraživanja mutagenosti nisu otkrila bilo kakva dejstva vezana za lijek ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.

*Odnosi se na pacijente sa tjelesnom masom od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru kapsule:

Hipromeloza

Preželatinizovan skrob

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Magnezijum-stearat (E572)

Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.

Pomoćne supstance u filmu kapsule:

5 mg/5 mg i 10 mg/5 mg kapsule, tvrde

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Želatin (E441)

Crno mastilo za štampu (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijum-hidroksid (E525), gvožđe(III)-oksid, crni (E172))

5 mg/10 mg kapsule, tvrde

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Želatin (E441)

Crno mastilo za štampu (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijum-hidroksid (E525), gvožđe(III)-oksid, crni (E172))

10 mg/10 mg kapsule, tvrde

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Želatin (E441)

Bijelo mastilo za štampu (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijum-hidroksid (E525), titan-dioksid (E171))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadžaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 3 blistera (ukupno 30 kapsula, tvrdih) od po 10 kapsula, tvrdih i Uputstvom za lijek.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija/

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rameam, 30 x (5 mg + 5 mg), kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6455/22 od 05.02.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.

Rameam, 30 x (5 mg + 10 mg), kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6453/22 od 05.02.2024. godine
Rameam, 30 x (10 mg + 5 mg), kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6454/22 od 05.02.2024. godine
Rameam, 30 x (10 mg + 10 mg), kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6452/22 od 05.02.2024. godine

Datum revizije teksta: 05.02.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
5.2.2024.**