

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивейс Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули
Vivace Plus 5 mg/2,5 mg hard capsules

Вивейс Плюс 5 mg/5 mg твърди капсули
Vivace Plus 5 mg/5 mg hard capsules

Вивейс Плюс 10 mg/5 mg твърди капсули
Vivace Plus 10 mg/5 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250146/77/77
Разрешение №	07-05-2025
BG/MA/MP -	68755-7
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вивейс Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril) и 2,5 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate).

Вивейс Плюс 5 mg/5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril) и 5 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate).

Вивейс Плюс 10 mg/5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg рамиприл (ramipril) и 5 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула Вивейс Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули съдържа 81,94 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка твърда капсула Вивейс Плюс 5 mg/5 mg твърди капсули съдържа 81,94 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка твърда капсула Вивейс Плюс 10 mg/5 mg твърди капсули съдържа 163,88 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Вивейс Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули

Капсулата има оранжево капаче с отпечатан черен надпис „5 mg“ и жълто тяло с отпечатан черен надпис „2,5 mg“.

Размерът на капсулата е „Размер 2“ (размери 18,0 x 6,4 mm).

Съдържание на капсулата: бял или почти бял рамиприл на прах и една жълта двойноизпъкнала обвита кръгла таблетка бизопрололов фумарат.

Вивейс Плюс 5 mg/5 mg твърди капсули

Капсулата има оранжево капаче с отпечатан черен надпис „5 mg“ и оранжево тяло с отпечатан черен надпис „5 mg“.

Размерът на капсулата е „Размер 0“ (размери 21,7 x 7,6 mm).



Съдържание на капсулата: бял или почти бял рамиприл на прах и една жълта двойноизпъкнала обвита кръгла таблетка бизопрололов фумарат.

Вивейс Плюс 10 mg/5 mg твърди капсули

Капсулата има червеникаво-кафяво капаче с отпечатан черен надпис „10 mg“ и оранжево тяло с отпечатан черен надпис „5 mg“.

Размерът на капсулата е „Размер 0“ (размери 21,7 x 7,6 mm).

Съдържание на капсулата: бял или почти бял рамиприл на прах и една жълта двойноизпъкнала обвита кръгла таблетка бизопрололов фумарат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вивейс Плюс е показан като заместителна терапия за лечение на хипертония, хипертония със съпътстващ хроничен коронарен синдром (при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация) и/или хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолна левокамерна функция при възрастни пациенти, адекватно контролирани с рамиприл и бизопролол, прилагани едновременно в същите дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната дозировка е една капсула веднъж дневно.

Пациентите трябва да бъдат стабилизирани с рамиприл и бизопролол при същите дози за поне 4 седмици. Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за начална терапия.

Ако се налага промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране с отделните компоненти.

Специални популации

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

За да се определи оптимална начална и поддържаща доза при пациенти с бъбречно увреждане, дозата на пациентите трябва да се коригира индивидуално чрез отделно титриране на дозите на компонентите рамиприл и бизопролол.

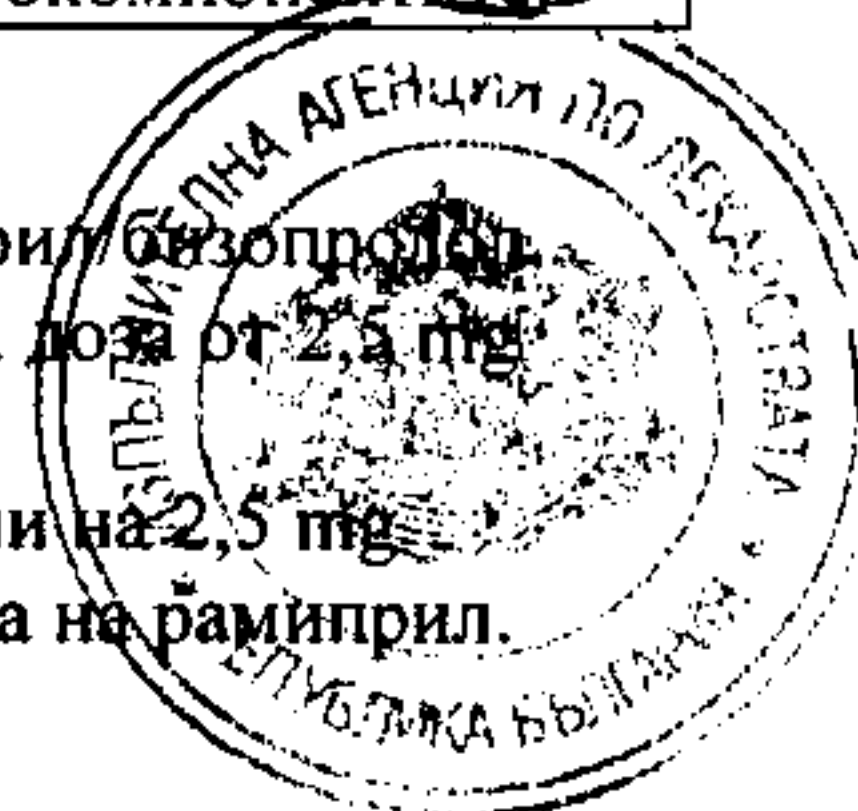
Дневната доза рамиприл при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс (Cl_{CR}), както е посочено по-долу:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна дневна доза
$Cl_{CR} \geq 60$	Не е необходимо да се адаптира първоначалната доза (2,5 mg/дневно), максималната дневна доза рамиприл е 10 mg.
$Cl_{CR} 30-60$	Не е необходимо да се адаптира първоначалната доза (2,5 mg/дневно), максималната дневна доза рамиприл е 5 mg.
$Cl_{CR} 10-30$	Неподходящо. Препоръчва се индивидуално определяне на дозата с монокомпонентите.

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане лечението с рамиприл/бизопролол трябва да започне само под строг медицински контрол с максимална дневна доза от 2,5 mg рамиприл.

Рамиприл/бизопролол се препоръчва само при пациенти, които са преминали на 2,5 mg рамиприл като оптимална поддържаща доза по време на титриране на дозата на рамиприл.



Старческа възраст

Началните дози на рамиприл трябва да бъдат по-ниски, а последващо титриране на дозата трябва да се извършва постепенно поради по-голяма вероятност от нежелани реакции, особено при много стари и изтощени пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Вивейс Плюс при деца и юноши не са установени. Липсват данни, поради което употребата при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

Вивейс Плюс трябва да се приема като еднократна доза веднъж дневно сутрин преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към някой друг инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ)
- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност, изискващи i.v. инотропна терапия
- Кардиогенен шок
- Втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър)
- Синдром на болния синусов възел
- Синоатриален блок
- Симптоматична брадикардия
- Симптоматична хипотония
- Тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- Тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или тежки форми на синдрома на Рейно
- Нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4)
- Метаболитна ацидоза
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4)
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременна употреба на Вивейс Плюс с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1),
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорално лечение, което води до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5),
- Значителна двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения и предпазни мерки за употреба, свързани с всеки компонент, са приложими за Вивейс Плюс.

Специални популации

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори, като рамиприл или с Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентки, планиращи да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор/AIIARs не се счита за крайно необходимо. При



установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти, изложени на особено висок риск от хипотония

- *Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система*

Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск от силно изразено понижаване на артериалното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради инхибиране на АСЕ, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приемат за първи път или при първоначално повишаване на дозата. Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на артериалното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично значимо възпрепятстване на левокамерния входящ или изходящ тракт (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, с функциониращ втори бъбрек
- пациенти, при които съществува или може да възникне дефицит на течности или соли (включително пациенти на диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или под анестезия със средства, които предизвикват хипотония

Обикновено преди началото на лечението се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

- *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се извършва само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

- *Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт*

- *Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

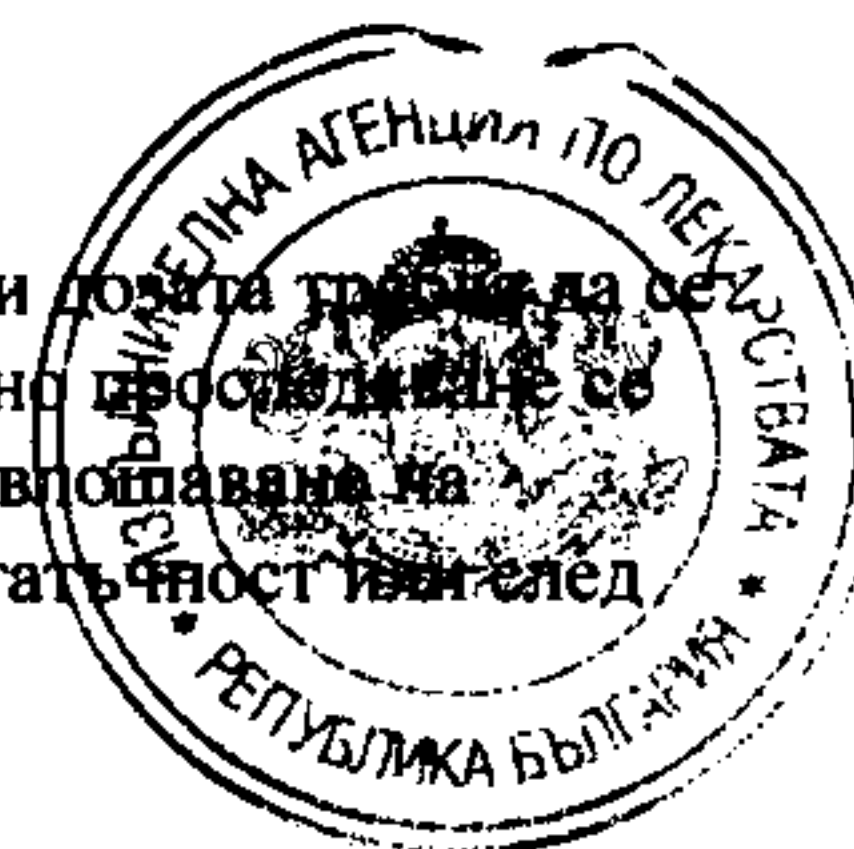
Началната фаза на лечението изисква специално лекарско наблюдение.

Старческа възраст

Виж точка 4.2.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се оценява преди и по време на терапията и дозата трябва да се адаптира особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и след бъбречна трансплантация.



Ангиедем

Ангиедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Интестинален ангиедем е бил съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане). В случай на ангиедем, приемът на рамиприл трябва да се прекрати и своевременно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след напълно отзвучаване на симптомите.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

При лечение с АСЕ инхибитори има по-голяма вероятност и повишена степен на тежест на анафилактичните и анафилктоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени. Преди провеждане на десенсибилизация трябва да се обмисли временно прекъсване на рамиприл.

Мониториране на електролитите: хиперкалиемия

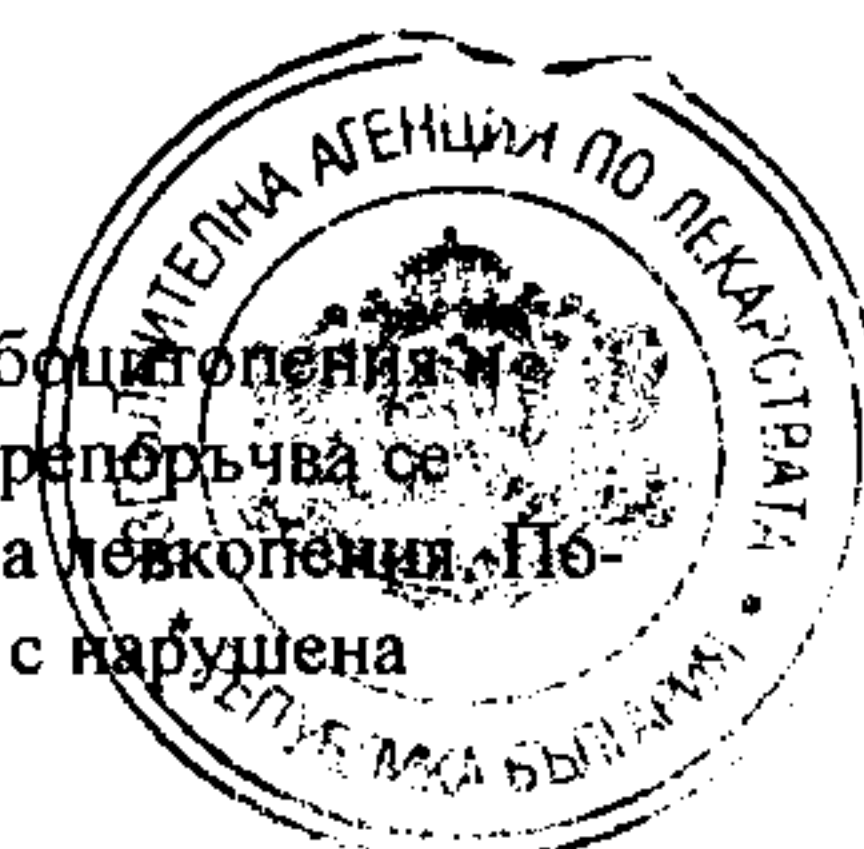
При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с рамиприл е наблюдавана хиперкалиемия. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено е незначителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това при пациенти, с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или със състояния, като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Мониториране на електролитите: хипонатриемия

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с рамиприл. Препоръчва се нивата на серумния натрий да се проследяват редовно при пациенти в старческа възраст и при други пациенти с риск от хипонатриемия.

Неутропения/агранулоцитоза

В редки случаи са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия; съобщавано е също и за потискане на костномозъчната функция. Препоръчва се проследяване на броя на белите кръвни клетки, за да се установи евентуална неутропения. Понякога често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена



бъбречна функция, при такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематозус или склеродермия) и при всички, които са лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите. Както и другите АСЕ инхибитори, така и рамиприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, вероятно поради по-високата честота на хипертония с ниски нива на ренин при популацията от чернокожи пациенти с хипертония.

Кашлица

При употребата на АСЕ инхибитори се съобщава за поява на кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Комбинация с калциеви антагонисти, антиаритмици клас I и централно действащи антихипертензивни средства

Комбинацията на бизопролол с калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, с антиаритмици клас I и с централно действащи антихипертензивни средства обикновено не се препоръчва (вижте точка 4.5)

Спиране на лечението

Трябва да се избягва рязкото спиране на лечението с бета-блокери, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечното състояние. Дозировката трябва да се понижава постепенно, като се използват отделните компоненти, в идеалния случай за период от две седмици, като същевременно започне заместителна терапия, ако е необходимо.

Брадикардия

Ако, по време на лечението, сърдечната честота в покой падне под 50-55 удара в минута и пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, дозата на Вивейс Плюс трябва да се титрира надолу, като се използват отделните компоненти с подходяща доза бизопролол.

AV блок първа степен

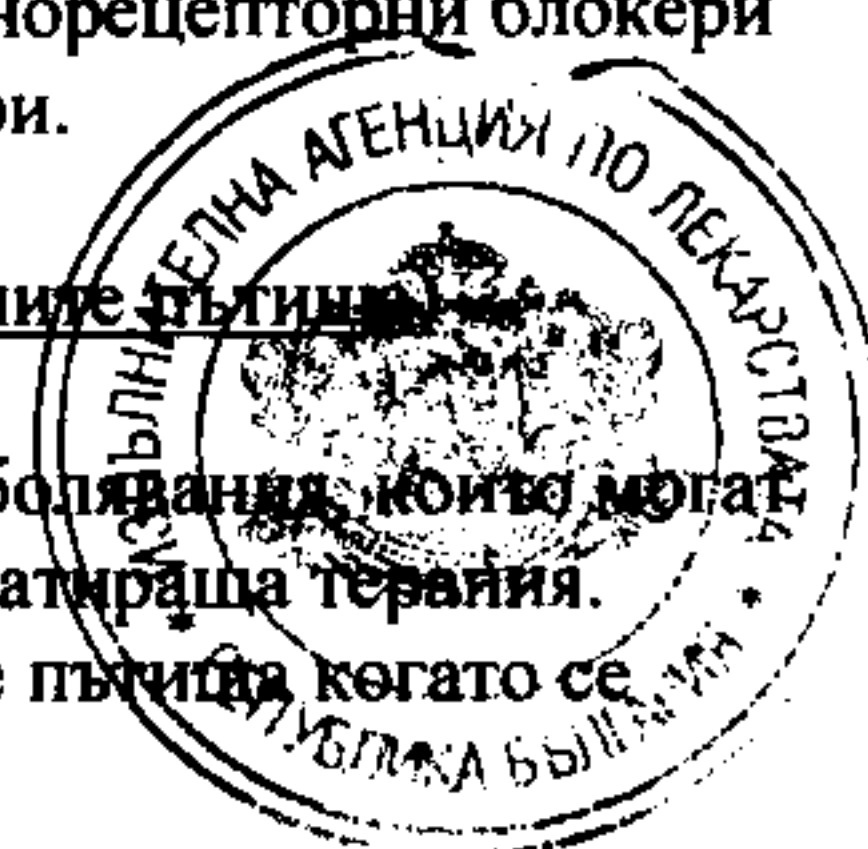
Като се има предвид техният отрицателен дромотропен ефект, бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с AV блок първа степен.

Ангина на Prinzmetal

Бета-блокерите могат да доведат до увеличаване броя и продължителността на пристъпите при пациенти с ангина на Принцметал. Употребата на селективни бета1-адренорецепторни блокери е възможна в случаи на леки форми и само в комбинация с вазодилататори.

Бронхоспазъм (bronхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища)

При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да предизвикат симптоми, трябва да се прилага едновременно бронходилатираща терапия. Понякога може да се наблюдава увеличена резистентност на дихателните пътища когато се



използват бета-блокери при пациенти с астма, поради което може да се наложи дозата на бета2-стимулантите да се повиши.

Пациенти с диабет

Препоръчва се повишено внимание, когато Вивейс Плюс се използва при пациенти със захарен диабет с големи вариации в стойностите на кръвната захар. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани от бета-блокерите.

Строг пост

Препоръчва се повишено внимание при пациенти подложени на строг пост.

Периферна артериална оклузивна болест

При бета-блокерите може да настъпи влошаване на симптомите, особено в началото на терапията.

Анестезия

При пациенти, подложени на обща анестезия, бета-блокадата намалява честотата на аритмии и миокардна исхемия по време на въвеждане и при интубация, както и в следоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да продължи периперативно. Анестезиологът трябва да е наясно с бета-блокадата поради възможността за взаимодействие с други лекарства, водещо до брадиаритмии, отслабване на рефлаторната тахикардия и намалена рефлексна способност за компенсиране на кръвозагубата. Ако е необходимо да се преустанови терапията с бета-блокери преди операцията, това трябва да се извърши постепенно и да приключи около 48 часа преди анестезията.

При пациенти, подложени на голяма оперативна интервенция или по време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, рамиприл може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди оперативната намеса. При поява на хипотония и се счита, че тя се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

Псориазис

Пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис трябва да получават бета-блокери само след внимателно балансиране на ползите спрямо рисковете.

Феохромоцитом

При пациенти с установен или предполагаем феохромоцитом, бизопрлол винаги трябва да се прилага в комбинация с алфа-рецепторен блокер.

Тиреотоксикоза

При лечение с бизопрлол симптомите на тиреотоксикоза могат да бъдат маскирани.

Сърдечна недостатъчност

Няма терапевтичен опит за лечение на сърдечна недостатъчност с бизопрлол при пациенти със следните заболявания и състояния:

- инсулинозависим захарен диабет (тип I),
- тежко увредена бъбречна функция,
- тежко увредена чернодробна функция,
- рестриктивна кардиомиопатия,



- вродено сърдечно заболяване,
- хемодинамично значимо органично клапно заболяване,
- инфаркт на миокарда през последните 3 месеца.

Лактоза

Вивейс Плюс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Вивейс Плюс съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т. е. може а се каже ,че практически „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Сакубитрил/Валсартан

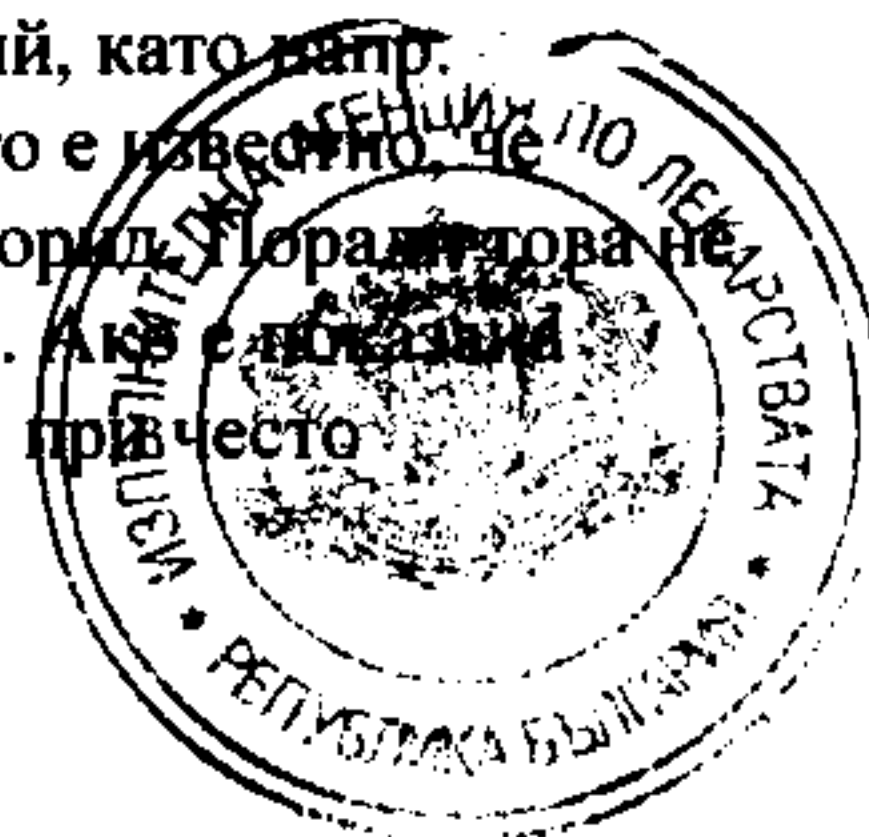
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4). Лечение с рамиприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан. Сакубитрил/валсартан не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след прием на последната доза рамиприл.

Екстракорпорално лечение

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза с декстран сулфат на липопротеини с ниска плътност, поради повишен риск от тежка анафилактоидна реакция (вж. точка 4.3). Ако подобно лечение се изисква, е необходимо да се обмисли използване на различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с рамиприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на рамиприл с гореспоменатите лекарства. Ако е необходима съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.



Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат артериалното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)

Може да се очаква увеличаване на риска от хипотония.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки

Повишена вероятност от поява на хематологични реакции.

Литиеви соли

Екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства може да повиши хипогликемичния ефект с риск от възникване на хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да се появи през първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с бъбречно увреждане. Едновременното приложение на бизопролол с инсулин и перорални антидиабетни лекарства може да увеличи ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокирането на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия. Препоръчва се проследяване на стойностите на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина

Прилагането на Вивейс Плюс едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозови схеми, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да отслаби антихипертензивния ефект на бизопролол и рамиприл. Освен това, едновременното лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и до повишаване на калиемията. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

Рацекадотрил: mTOR инхибитори

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).



Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с определени анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Едновременната употреба на бизопролол с анестетици може да доведе до намаляване на рефлаторната тахикардия и повишен риск от хипотония.

Симпатикомиметици

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): комбинацията с бизопролол може да отслаби ефектите и на двете средства.

Симпатикомиметици, които активират както бета-, така и алфа-адренорецепторите (напр. норепинефрин, епинефрин): комбинацията с бизопролол може да размаскира медираните от алфа-адренорецепторите вазоконстрикторни ефекти на тези средства, което води до повишаване на кръвното налягане и обостряне на интермитентното накуцване. Такива взаимодействия се считат за по-вероятни при неселективните бета-блокери.

Симпатикомиметиците могат да отслабят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Централно действащи антихипертензивни средства като клонидин и други (напр. метилдопа, моксонидин, рименидин)

Едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни средства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намалена сърдечна честота и сърдечен дебит, вазодилатация). Внезапното прекратяване, особено преди титриране надолу на терапията с бета-блокери, може да увеличи риска от ребаунд хипертония.

Антиаритмични лекарства от клас I (напр. хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропafenон)

Ефектът върху времето за атриовентрикуларна проводимост може да се потенцира и отрицателният инотропен ефект да се повиши.

Калциеви антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземев тип

Отрицателно влияние върху контрактилитета и атриовентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до силно изразена хипотония и атриовентрикуларен блок.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип като фелодипин и амлодипин

Едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония и при пациенти със сърдечна недостатъчност не може да се изключи повишаване на риска от по-нататъшно влошаване на камерната помпена функция.

Антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон)

Ефектът върху времето за атриовентрикуларна проводимост може да се потенцира.

Парасимпатикомиметични лекарства

Едновременната употреба може да увеличи времето на атриовентрикуларна проводимост и риска от брадикардия.



Локални бета-блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома)

Едновременната употреба може да засили системните ефекти на бизопролол.

Дигиталисови гликозиди

Намаляване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атриовентрикуларната проводимост.

Мефлохин

Повишен риск от брадикардия.

Инхибитори на моноаминооксидазата (с изключение на MAO-B инхибитори)

Засилен хипотензивен ефект на бета-блокери, но и също риск от хипертонична криза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Въз основа на съществуващите данни за отделните компоненти Вивейс Плюс не се препоръчва за употреба по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността.

Бизопролол

Бизопролол има фармакологични ефекти, които могат да имат вредно въздействие върху бременността и/или плода/новороденото (намаляване на плацентарната перфузия, свързано със забавяне на растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане, а при плода и новороденото могат да се появят нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия)). Ако е необходимо лечение с бета-адренорецепторни блокери, за предпочитане са бета1-селективните адренорецепторни блокери.

Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, трябва да се наблюдават маточно-плацентарното кръвоснабдяване и растежа на плода. В случай на неблагоприятни ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

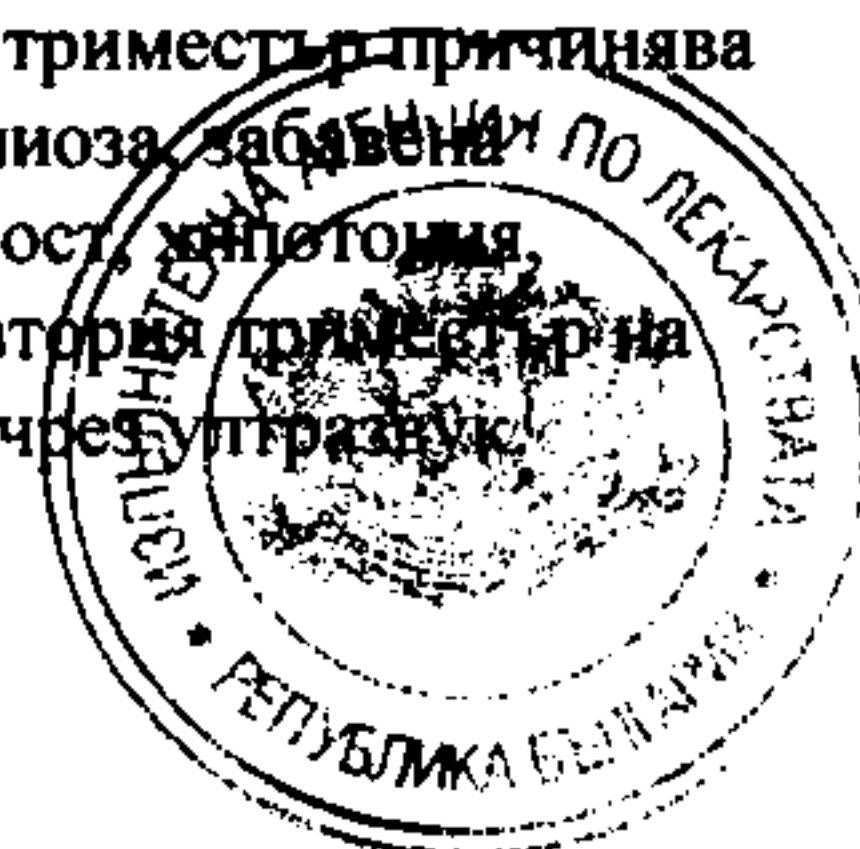
Състоянието на новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано.

Симптомите на хипогликемия и брадикардия обикновено могат да се очакват през първите 3 дни.

Рамиприл

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; все пак слабо повишаване на риска не може да бъде изключено. Пациентки, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с ACE инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При експозиция на ACE инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук.



Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за поява на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Вивейс Плюс не се препоръчва за употреба по време на кърмене.

Няма данни дали бизопролол се екскретира в кърмата. Поради това, не се препоръчва кърмене по време на прием на бизопролол.

Тъй като няма налична информация за употребата на рамиприл по време на кърмене, рамиприл не се препоръчва и се предпочита приложение на алтернативни терапии с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено бебе.

Фертилитет

Няма клинични данни за влиянието върху фертилитета при прием на Вивейс Плюс.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вивейс Плюс не повлиява способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да се появят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при смяна на лекарството, както и в комбинация с алкохол. В резултат на това способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции на бизопролол включват главоболие, замаяност, влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония, студени крайници, гадене, повръщане, коремна болка, диария, запек, астения и умора.

Профилът на безопасност на рамиприл включва постоянна суха кашлица и реакции, дължащи се на хипотония. Сериозните нежелани реакции включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба на бизопролол или рамиприл, прилагани поотделно и класифицирани по класификацията на MedDRA по системи и при следната честота: Много често ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
Системо-органен клас		Бизопролол	Рамиприл
Инфекции и инфестации	Ринит	Редки	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	Нечести
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	-	-
	Панцитопения	-	-
	Левкопения	-	-

MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
	Неутропения (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH	-	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.5)	-	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия, която е обратима след прекратяване на лечението	-	Чести
	Хипонатриемия	-	С неизвестна честота
	Анорексия, намален апетит	-	Нечести
Психични нарушения	Нарушения в настроението	-	Нечести
	Нарушения в съня	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	-
	Кошмари, халюцинации	Редки	-
	Обърканост	-	Много редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести	Чести
	Замаяност	Чести	Чести
	Световъртеж	-	Нечести
	Дисгеузия	-	Нечести
	Парестезия	-	Нечести
	Сомнолентност	-	Нечести
	Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и преходна исхемична атака	-	С неизвестна честота
	Синкоп	Редки	Чести
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	-	Нечести
	Намалено сълъзене от очите (трябва да се има предвид, ако пациентът използва лещи)	Редки	-
	Конюнктивит	Много редки	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	-	Редки
	Нарушение на слуха	Редки	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Нечести
	Тахикардия	-	Нечести
	Брадикардия	Много чести	Чести
	Влошаване на сърдечната недостатъчност	Чести	Чести
	Нарушения в AV-проводимостта	Нечести	Чести



MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
	Аритмия	-	Нечести
	Ангина пекторис	-	Нечести
	Инфаркт на миокарда, който може да се дължи на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония и ефекти, свързани с хипотония	Чести	Чести
	Усещане за студ или изтръпване на крайниците	Чести	-
	Ортостатична хипотония	Нечести	Чести
	Васкулит	-	Редки
	Зачервяване на лицето	-	Нечести
	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	-	Чести
	Диспнея	-	Чести
	Бронхоспазъм, включително влошаване на астмата	Нечести	Нечести
	Бронхит	-	Чести
	Синузит	-	Чести
	Запушване на носа	-	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	Чести
	Запек	Чести	Нечести
	Диария	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Чести	Чести
	Диспепсия	-	Чести
	Сухота в устата	-	Нечести
	Панкреатит	-	Много редки
	Афтозен стоматит	-	С неизвестна честота
	Глосит	-	Редки
Хепатобиларни нарушения	Хепатит - цитолитичен или холестатичен	Редки	С неизвестна честота
	Повишени чернодробни ензими и/или конюгиран билирубин	-	Нечести
	Холестатична жълтеница	-	Редки
	Хепатоцелуларно увреждане	-	Редки



MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	-	Чести
	Пруритус	-	Нечести
	Ангиедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	-	Нечести
	Уртикария	-	Редки
	Реакции на фоточувствителност	-	Много редки
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив)	Редки	-
	Обостряне на псориазис	-	С неизвестна честота
	Еритема мултиформе	-	С неизвестна честота
	Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson	-	С неизвестна честота
	Псориазис, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алоpecia	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Нечести	Чести
	Мускулна слабост	Нечести	-
	Артралгия	-	Нечести
	Миалгия	-	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Увеличено отделяне на урина	-	Нечести
	Влошаване на вече съществуваща протеинурия	-	Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	-	Нечести
	Нарушения на потентността	Редки	-
	Намалено либидо	-	Нечести
	Гинекомастия	-	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Чести
	Умора	Чести	Чести
	Болка в гърдите	-	Чести
	Периферен оток	-	Нечести
	Пирексия	-	Нечести
Изследвания	Повишени нива на урея в кръвта	-	Нечести



MedDRA	Нежелани реакции	Честота	
	Повишени нива на креатинин в кръвта	-	Нечести
	Повишени нива на чернодробни ензими	Редки	Нечести
	Повишени нива на билирубин в кръвта	-	Нечести
	Повишени нива на триглицериди	Редки	-
	Намалени нива на хемоглобина и хематокрита (вж. точка 4.4)	-	Редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела	-	С неизвестна честота
Ендокринни нарушения	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	-	С неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с Вивейс Плюс при хора.

Бизопролол

Симптоми

По принцип най-честите признаци, които се очакват, при предозиране с бета-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Досега са докладвани няколко случая на предозиране (максимум: 2000 mg) с бизопролол при пациенти, страдащи от хипертония и/или исхемична болест на сърцето, които се изявяват с брадикардия и/или хипотония; всички пациенти се възстановяват. Съществуват големи междуиндивидуални различия в чувствителността към една-единствена висока доза бизопролол, като пациентите със сърдечна недостатъчност са вероятно много чувствителни.

Лечение

При предозиране, терапията с бизопролол трябва да бъде спряна и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Ограничени данни показват, че бизопролол трудно се диализира. Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за други бета-блокери, следните общи мерки трябва да се обмислят, когато това е клинично оправдано.

Брадикардия: Да се приложи атропин интравенозно. Ако отговорът е неадекватен, с повишено внимание може да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да се наложи поставянето на трансвенозен пейсмейкър.

Хипотония: Трябва да се приложат интравенозни течности и вазопресори. Глюкозът интравенозно може да бъде от полза.

AV блок (втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да бъдат лекувани с изопреналин инфузионно или чрез поставяне на трансвенозен пейсмейкър.



Остро влошаване на сърдечната недостатъчност: Да се приложат i.v. диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

Бронхоспазм: да се приложи бронходилатираща терапия, като изопреналин, бета2 симпатикомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: Да се приложи i.v. глюкоза.

Рамиприл

Симптоми

Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибитори, могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Лечение

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предложените мерки включват първична детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа-1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява в незначителна степен от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, други комбинации, АТС код: C09BX05

Механизъм на действие

Бизопролол

Бизопролол е високоселективен бета1-адренорецепторен блокер, който не притежава вътрешно стимулираща и съответна мембранно стабилизираща активност. Той проявява нисък афинитет само към бета2-рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете, както и към бета2-рецепторите, свързани с регулирането на метаболизма. Поради това като цяло не може да се очаква бизопролол да повлияе на съпротивлението на дихателните пътища и на бета2-медираните метаболитни ефекти. Неговата бета1-селективност се простира отвъд терапевтичния дозов интервал.

Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активното вазоконстрикторно вещество ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинина водят до разширяване на кръвоносните съдове.

Тъй като ангиотензин II също стимулира отделянето на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на секрецията на алдостерон. Средностатистически повлияването от монотерапията с АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибски) пациенти с хипертония (обикновено популация с хипертония с нисък ренин), отколкото при нечернокожи пациенти.



Фармакодинамични ефекти

Бизопролол

Бизопролол няма значими отрицателни инотропни ефекти.

Бизопролол достига максималния си ефект 3-4 часа след приложението. Поради полуживота от 10-12 часа, бизопролол действа 24 часа.

Максималният ефект на понижаване на кръвното налягане на бизопролол обикновено се достига след 2 седмици.

При еднократно приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол намалява сърдечната честота и ударния обем, а оттам и сърдечния дебит и консумацията на кислород. При хронично приложение първоначално повишената периферна резистентност намалява. Предполага се, че намаляването на плазмената ренинова активност е в основата на механизма на действие на антихипертензивния ефект на бета-блокери.

Бизопролол намалява симпатико-адренергичния отговор чрез блокиране на бета-адренергичните рецептори в сърцето. Това води до намаляване на сърдечната честота и контрактилитета, което предизвиква намаляване на консумацията на кислород от миокарда, което е желаният ефект в случай на стенокардия, свързана с подлежаща исхемична болест на сърцето.

Рамиприл

Хипертония

Прилагането на рамиприл води до значително намаляване на периферната артериална резистентност. Като цяло не се наблюдават значителни промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

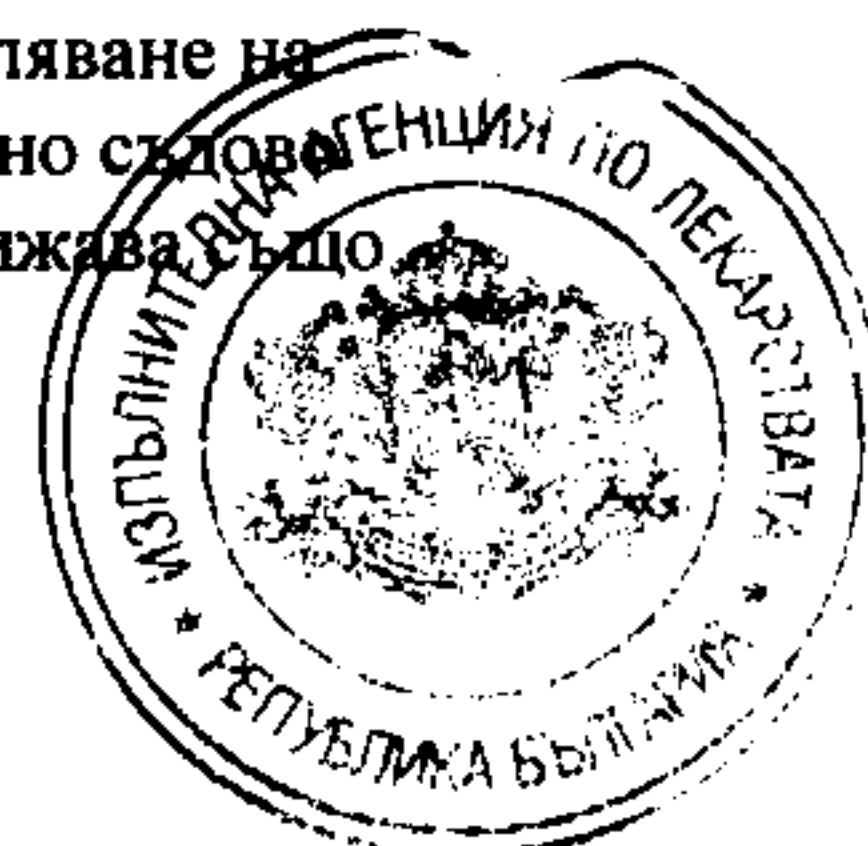
При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на единичната доза настъпва 1 до 2 часа след перорално приложение. Максималният ефект на единичната доза обикновено се достига 3 до 6 часа след пероралния прием. Антихипертензивният ефект на единичната доза обикновено продължава 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект при продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия продължаваща 2 години.

Внезапното прекратяване на приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

В допълнение към конвенционалната терапия с диуретици и изборно със сърдечни гликозиди е доказано, че рамиприл е ефективен при пациенти с функционални класове II-IV по класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA, New-York Heart Association). Лекарството има благоприятен ефект върху сърдечната хемодинамика (намаляване на налягането при пълнене на лявата и дясната камера, намалено общо периферно съдово съпротивление, увеличен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс). Понижава също невроендокринната активация.



Бизопролол

Общо 2 647 пациенти са включени в клинично проучване CIBIS II. 83% (n = 2202) от пациентите са били с клас III по NYHA и 17% (n = 445) с клас IV по NYHA. Те са имали стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване <35%, въз основа на ехокардиография). Общата смъртност е намалена от 17,3% на 11,8% (относително намаление с 34%). Наблюдава се намаляване на внезапната смърт (3,6% спрямо 6,3%, относително намаление 44%) и намаляване на броя на епизодите на сърдечна недостатъчност, изискващи хоспитализация (12% спрямо 17,6%, относително намаление 36%). И накрая е доказано значително подобрене на функционалното състояние според класификацията на NYHA. В началото на лечението и при титриране с бизопролол са били установени - хоспитализация в резултат на брадикардия (0,53%), хипотония (0,23%), и остра декомпенсация (4,97%), но те не са били по-чести в сравнение с плацебо-групата (0%, 0,3% и 6,74%). Броят на фаталните и инвалидизиращи инсулти по време на общия период на проучването са 20 в групата с бизопролол и 15 в плацебо групата.

В клиничното проучване CIBIS III са изследвани 1 010 пациенти на възраст ≥ 65 години с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност (ХСН; клас II или III по NYHA) и фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 35\%$, които преди това не са били лекувани с АСЕ инхибитори, бета-блокери или ангиотензин рецепторни блокери. Пациентите са лекувани с комбинация от бизопролол и еналаприл в продължение на 6 до 24 месеца след първоначална монотерапия в продължение на 6-месеца или с бизопролол или с еналаприл.

Наблюдава се тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност, когато бизопролол се използва като първоначално 6-месечно лечение. Не е доказано, че лечението с бизопролол е по-малко ефикасно от лечението с еналаприл, въпреки че двете стратегии за започване на лечение на ХСН са показали сходна честота на първичната комбинирана крайна точка смърт и хоспитализация в края на проучването (32,4% в групата с бизопролол срещу 33,1% в групата с еналаприл). Проучването показва, че бизопролол може да се използва и при пациенти в старческа възраст с хронична сърдечна недостатъчност с лека до умерена степен на заболяването.

Рамиприл

Хипертония

Антихипертензивната ефикасност на рамиприл е потвърдена в широкомащабни несравнителни проучвания, проведени в общата практика, както и в по-строго контролирани клинични проучвания. Приблизително 85% от пациентите с лека до умерена есенциална хипертония са отговорили успешно на лечението с рамиприл 2,5 или 5 mg/ден. Процентът на отговор към монотерапия с рамиприл е по-нисък при пациенти с тежка хипертония (около 40%), въпреки че ефектът на понижаване на кръвното налягане може да се засили с добавянето на диуретик. Комбинацията от АСЕ инхибитор и тиазид също така намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от лечението с диуретик.

Когато се прилага при пациенти с есенциална хипертония, еднократна перорална доза от 2,5 до 20 mg рамиприл намалява систоличното и диастоличното кръвно налягане по дозозависим начин, без да засяга нормалните циркадни вариации на кръвното налягане или сърдечната честота. Антихипертензивният отговор е бил максимален след 4 до 8 часа и все още е бил видим 24 часа след приема на дозата.

Антихипертензивната ефикасност на рамиприл се запазва при пациенти със захарен диабет и данните показват, че лекарството има благоприятен ефект за намаляване на екскрецията на албумин в урината при пациенти с диабет и нефропатия.

Рамиприл намалява левокамерната хипертрофия.

Рамиприл се понася добре в общата практика, като 5% или по-малко пациенти прекъсват терапията поради непоносимост към лекарството.



Сърдечна недостатъчност

Благоприятните ефекти на рамиприл при сърдечна недостатъчност включват:

- намалено следнатоварване, което подобрява вентрикуларния ударен обем и подобрява фракцията на изтласкване,
- намалено преднатоварване, което намалява белодробната и системната конгестия и оток,
- подобряване на съотношението снабдяване/консумация на кислород главно чрез намаляване на консумацията чрез намаляване на следнатоварването и преднатоварването,
- предотвратяване на задействането от ангиотензин II на опасно сърдечно remodelиране.

При пациенти с умерена до тежка застойна сърдечна недостатъчност еднократната перорална доза от 5 mg или 10 mg рамиприл има благоприятен ефект за намаляване на преднатоварването и следнатоварването с рефлекторно увеличаване на сърдечния дебит.

Доказано е, че рамиприл е ефективен при пациенти след инфаркт на миокарда, тъй като спомага за намаляване на опасното remodelиране, което настъпва след инфаркта.

Широкомащабното проучване за ефикасност на рамиприл при остър инфаркт (Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)) показва, че рамиприл 5 mg или 10 mg/ден значително намалява риска от обща смъртност с 27% при пациенти с клинични данни за сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт. Благоприятният ефект на рамиприл се проявява до 30 дни от началото на лечението и изглежда е най-голям при пациенти с по-тежко камерно увреждане след инфаркт.

Сърдечно-съдова протекция/нефропротекция

Проведено е превантивно плацебо-контролирано проучване (проучване HOPE), при което рамиприл е добавян към стандартната терапия на повече от 9 200 пациента. В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания след атеротромботични сърдечно-съдови заболявания (анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт или периферна съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишени стойности на общия холестерол, ниски стойности на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене).

Проучването показва, че рамиприл статистически значимо намалява честотата на инфаркт на миокарда, на сърдечно-съдова смърт и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първично комбинирани събития).

Данни от клинични изпитвания на двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна



терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно-сляпо плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония) на възраст 6-16 години, всеки от пациентите получава ниска, средна или висока доза рамиприл, изчислени на килограм телесно тегло, така, че да се достигнат плазмени концентрации на рамиприлат, които се получават при възрастни след прилагане на дози от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg. В края на 4-тата седмица резултатите показват, че по отношение на крайната цел за понижаване на систоличното артериално налягане рамиприл е неефективен, но когато се прилага в най-високата доза понижаване диастолното артериално налягане. При деца с доказана хипертония след прилагане на средна и висока доза рамиприл се наблюдава статистически значимо понижаване на стойностите на систолното и диастолното артериално налягане.

Този ефект не се наблюдава в 4-седмично рандомизирано, двойно-сляпо проучване с повишаване на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), където след прилагане на всичките три тествани дози рамиприл: ниска (0,625 mg - 2,5 mg), средна (2,5 mg - 10 mg) или висока (5 mg - 20 mg) доза, изчислени на килограм телесно тегло, стойностите на диастолното и систолното артериално налягане показват умерен ребаунд, но не и статистически значимо възвръщане към изходните стойности. Рамиприл не показва линеен дозов отговор при изследваната педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бизопролол

Абсорбция

Бизопролол се абсорбира почти напълно (>90%) от стомашно-чревния тракт и поради малкия first pass ефект в черния дроб (приблизително 10-15%) има бионаличност от приблизително 85%-90% след перорално приложение. Бионаличността не се влияе от храната. Максимални плазмени концентрации настъпват в рамките на 2-3 часа. Съобщава се обаче също, че скоростта/обхватът на чревната абсорбция на бизопролол е силно зависима от рН и може да бъде променлива.

След перорално приложение на бизопрололов фумарат 10 mg при здрави доброволци на гладно, средната максимална плазмена концентрация (C_{max}) на бизопролол от приблизително 31,86 ng/ml се достига в рамките на около 2 часа (T_{max}).

Разпределение

Обемът на разпределение е 3,2 l/kg. Свързването с плазмените протеини на бизопролол е около 30%, като съотношението между чернодробния метаболизъм и бъбречната екскреция е 1:1. Проучванията при животни показват, че бизопролол се разпределя бързо и обширно, но плацентарният трансфер е слаб и лекарството преминава кръвно-мозъчната бариера само в малка степен в сравнение с метопролол и пропранолол.

Биотрансформация

Бизопролол е умерено липидоразтворим. Той подлежи само на умерен чернодробен метаболизъм. При метаболизма на бизопролол са открити само пътища на окисление, последваща конюгация. Метаболизира се предимно от CYP3A4 до неактивни метаболити, а също така се метаболизира и от CYP2D6, което изглежда не е клинично значимо. Окислението до деалкилирането е последвано от окисление до 3 метаболита на карбоксилната киселина. Тези 3



метаболизма са лишени от бета-адренорецепторна антагонистична активност при човека. Лекарството също така не се метаболизира стереоселективно при човека и не е обект на генетичен окислителен полиморфизъм от дебризоквинов тип. Приблизително 50% от дозата на бизопролол се отделя в урината в непроменен вид и еднаква част се метаболизира в черния дроб; освен това тъй като бизопролол не е лекарство с висок чернодробен клирънс, той показва само умерен чернодробен клирънс, а следователно и нисък чернодробен "first-pass" ефект ($\leq 10\%$) след перорално приложение.

Елиминиране

Бизопролол се елиминира от организма по два пътя. 50% се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които се екскретират през бъбреците. Останалите 50% се екскретират през бъбреците в непроменен вид. Във фекалиите са открити по-малко от 2% от дозата. Общият клирънс е приблизително 15 l/h. Плазменият полуживот от 10-12 часа осигурява 24 часа ефикасност след еднократна дневна доза. Плазменият елиминационен полуживот се увеличава до около 18 часа при пациенти с бъбречно увреждане или до около 13 часа при пациенти с чернодробна цироза.

Линейност/нелинейност

Бизопролол има линейна, възрастово-независима кинетика. Плазмените концентрации са пропорционални на приложената доза в дозовия интервал от 5 до 20 mg.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетичните параметри са изследвани при 18 пациенти с нарушена чернодробна функция, включително цироза. Елиминационният полуживот $T_{1/2}$ след 7-дневно лечение с 10 mg бизопролол дневно е 13,5 часа, а максималната серумна концентрация е 62 g/l (при здрави доброволци 36 g/l), което не води до клинично значими промени във фармакодинамичните параметри.

Пациенти с бъбречно увреждане

В 12-седмично проучване са контролирани пациенти на диализа, получаващи 2,5 mg или 5 mg бизопролол дневно поради хипертония. Фармакокинетичните параметри са сравнени с тези на контролната група от здрави доброволци. Елиминационният полуживот $T_{1/2}$ на лекарството е значително удължен в дните без диализа в сравнение с групата на здравите доброволци. St_{max} при пациентите, получаващи дозата от 2,5 mg бизопролол, е почти равна на St_{max} при здрави доброволци, получаващи 5 mg.

Пероралният клирънс (CL/F) на бизопролол е в положителна корелация с креатининовия клирънс (CL_{cr}), което показва, че бъбречната функция е отчасти отговорна за интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на бизопролол.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на бизопролол не се променя до клинично значимо ниво при пациенти в старческа възраст. Не е необходимо коригиране на дозата поради възрастта на пациента.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (III стадий по NYHA) плазмените нива на бизопролол са по-високи и полуживотът е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в стационарно състояние е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е 17 ± 5 часа.

Рамиприл

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт. Максималните плазмени концентрации на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз



основа на отделеното в урината количество, степента на абсорбция е поне 56% и не се влияе значително от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%. Максимална плазмена концентрация на рамиприлат, единственият активен метаболит на рамиприл, се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат след еднократно дневно дозиране с обичайните дози рамиприл се достигат на около четвъртия ден от лечението.

Разпределение

Свързването на рамиприл с плазмените протеини е около 73%, а на рамиприлат - около 56%. Рамиприлат има висок афинитет на свързване с ангиотензин конвертиращия ензим при концентрации, подобни на тези на ензима, и бавно установява равновесие. Рамиприл се изчиства бързо от кръвта и се разпределя в различни телесни тъкани, като в черния дроб, бъбреците и белите дробове се наблюдават значително по-високи концентрации на рамиприл, отколкото в кръвта. Обемът на разпределение е около 90 l, като относителният обем на разпределение на рамиприлат е около 500 l.

Биотрансформация

Рамиприл се метаболизира почти напълно до активния метаболит рамиприлат от карбоксилестеразите и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат, които са неактивни.

Елиминиране

След перорално приложение на рамиприл около 60% от изходното лекарство и неговите метаболити се отделят с урината, а около 40% се откриват във фекалиите. Лекарството, отделено във фекалиите, може да представлява продукт както на жлъчна екскреция на метаболити, така и на неабсорбирано лекарство. По-малко от 2% от приложената доза се отделя в урината като непроменен рамиприл.

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по трифазен начин. Първоначалният бърз спад, който е следствие на разпределението на лекарството, има полуживот от 2 до 4 часа. Поради силното си свързване с АСЕ и бавната си дисоциация от ензима, рамиприлат показва две фази на елиминиране. Фазата на видимо елиминиране има полуживот от 9-18 часа, а фазата на окончателно елиминиране има удължен полуживот от > 50 часа. Полуживотът на рамиприлат след прилагане на еднократна доза от 10 mg рамиприл при здрави доброволци е между 1,1 и 4,5 часа по време на бързата начална фаза на разпределение и около 110 часа по време на бавната фаза на елиминиране. След многократно прилагане на еднократни дневни дози рамиприл, ефективният полуживот на концентрациите на рамиприлат е 13-17 часа за дозите от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози от 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищания капацитет на ензима да свързва рамиприлат. Равновесни плазмени концентрации на рамиприл и рамиприлат, след еднократно дневно прилагане с обичайните дози рамиприл, се достигат приблизително на втория до четвъртия ден от лечението. Не се очаква значително кумулиране на рамиприлат при многократно приложение на еднократни дневни дози при пациенти с нормална бъбречна функция.

Линейност/нелинейност

Проучванията показват, че максималната плазмена концентрация на рамиприлат е в пряка зависимост от дозата. Степента на абсорбция на рамиприл и хидролизата му до рамиприлат изглежда е сходна в дозовия диапазон от 5 до 50 mg, тъй като максималната плазмена концентрация на рамиприлат е линейно свързана с дозата рамиприл в този диапазон. Незначителната нелинейност в зависимостта между дозата и плазмените концентрации на рамиприл и рамиприлат, след дози от 10 и 20 mg при здрави доброволци, е твърде малка, за да има някакво клинично значение.



Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция метаболизмът на рамиприл до рамиприлат е забавен, поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Максималните концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези, наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, а бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които намаляват по-бавно, отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от креатининовия клирънс.

Лактация

Еднократна перорална доза рамиприл води до неоткриваемо ниво на рамиприл и неговия метаболит в кърмата. Ефектът от многократните дози обаче е неизвестен.

Старческа възраст

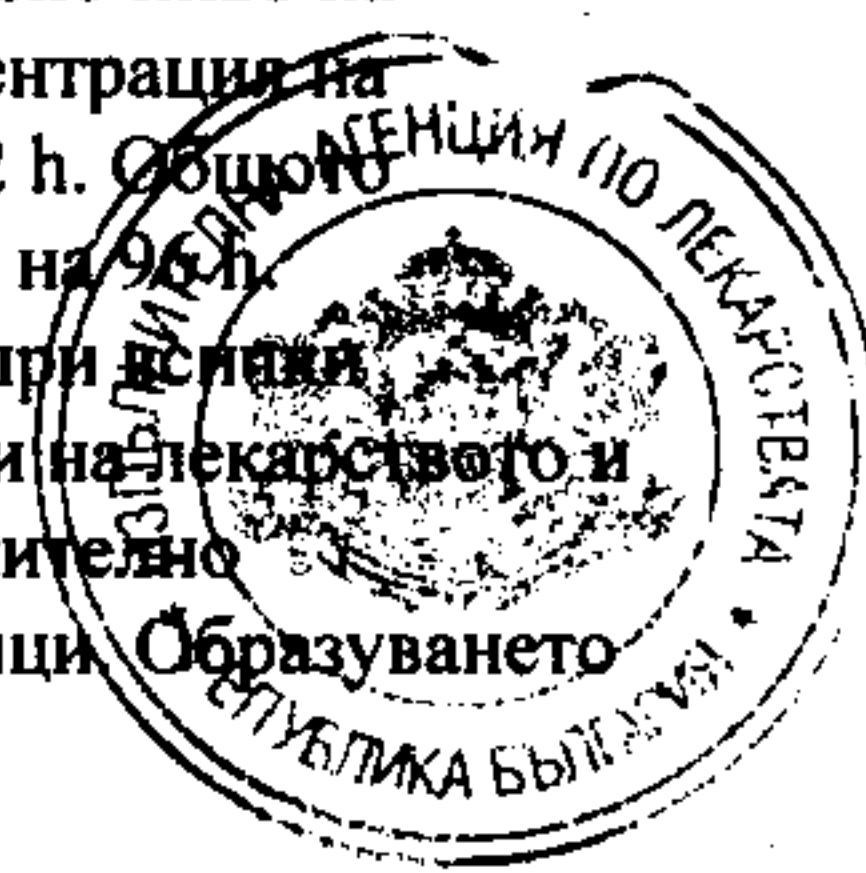
Фармакокинетично проучване с еднократна доза, проведено при ограничен брой пациенти в старческа възраст, показва, че максимални концентрации на рамиприлат и AUC за рамиприлат са по-високи при пациенти в старческа възраст. Средната максимална концентрация и полуживот на рамиприл в серума са малко по-високи при пациенти в старческа възраст, отколкото при по-млади доброволци. Също така възстановяването в урината не изглежда да се различава от това при по-млади доброволци. По този начин фармакокинетичните данни за рамиприл и рамиприлат при гериатрични пациенти (65 - 76 години) са сходни със съответните резултати при по-млади, здрави лица. Съобщава се обаче и за по-високи циркулиращи концентрации на рамиприлат при доброволци в старческа възраст (средна възраст 77 години, диапазон 61 - 84 години), въпреки видимо нормалната бъбречна функция, в сравнение с по-млади доброволци (възрастов диапазон 21 - 30 години).

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е изследван при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2-16 години, с тегло ≥ 10 kg. След прилагане на дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл се метаболизира бързо и екстензивно до рамиприлат. Максималните плазмени концентрации на рамиприлат се появяват в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат силно корелира с логаритмичния индекс на телесното тегло ($p < 0,01$), както и с дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с увеличаване на възрастта на децата за всяка група дози. С доза от 0,05 mg/kg при деца са постигнати нива на експозиция, сравними с тези при възрастни, лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца е довела до нива на експозиция, по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg дневно при възрастни.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Фармакокинетиката на рамиприл е изследвана при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV) след еднократна перорална доза от 5 mg. Максималното плазмено ниво на рамиприл е $57,0 \pm 26,8$ ng/ml след 1,4 h; $t_{1/2}$ е $2,4 \pm 1,2$ h. Максималната концентрация на рамиприлат е $27,9 \pm 24$ ng/ml след 4,6 h; $t_{1/2}$ за активното съединение е $6 \pm 4,2$ h. Общото отделяне на рамиприл и метаболити в урината е средно $39 \pm 17,5$ % в рамките на 96 h. Деветдесет и пет процентно инхибиране на ACE активността е наблюдавано при изследваните пациенти, а 80% от инхибирането продължава 24 h. Плазмените концентрации на рамиприл и активния метаболит са по-високи и остават измерими по-дълго, с по-продължително инхибиране на ACE активността, отколкото се съобщава при здрави доброволци. Образоването



на активния метаболит рамиприлат не е намалено, но е забавено. Тези резултати показват, че за тези пациенти може да е подходяща ниска доза, като се използва индивидуално титриране, с по-ниски дози (1,25-2,5 mg) в началото и че дози над 5 mg рядко може да са необходими.

Раса

Антихипертензивният ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим обикновено е по-нисък при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бизопролол

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

В репродуктивните токсикологични изследвания, бизопролол няма влияние върху фертилитета или върху общата репродуктивна способност.

Подобно на други бета-блокери, бизопролол във високи дози води до токсичност както при майката (намалява приемането на храна и телесното тегло), така и на ембриона/плода, (увеличаване случаите на резорбция, понижено тегло при раждане, забавяне на физическото му развитие), но няма тератогенен ефект.

Рамиприл

Установено е, че пероралното приложение на рамиприл не предизвиква остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение са били провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Индикации за промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени и при трите вида. Вследствие фармакодинамичната активност на рамиприл, при кучета и маймуни е било наблюдавано значително уголемяване на юкстагломеруларния апарат при дневни дози от 250 mg/kg/ден. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg дневно без данни за увреждащи ефекти. Необратимо увреждане на бъбреците е наблюдавано при много млади плъхове, получили еднократна доза рамиприл.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства.

Фертилитетът не е увреден нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Прилагането на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Задълбочено изследване за мутагенност, чрез използване на няколко системи за изследване, не показва, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Вивейс Плюс съдържа известни активни вещества - бизопролол и рамиприл. Вивейс Плюс ще бъде предписван като директен заместител на индивидуалните дози бизопролол и рамиприл, така че няма да има увеличение на експозицията на околната среда.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Лактоза монохидрат
Поли(винилов алкохол)
Кроскармелоза натрий (E468)
Натриев стеарилфумарат
Микрокристална целулоза
Безводен калциев хидрогенфосфат
Кросповидон тип А
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие AquaPolish P жълт:

Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Средноверижни триглицериди
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)
Желатин
Червен железен оксид (E172) - [в капсули 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg]
Жълт железен оксид (E172) - [в капсули 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg]
Хинолиново жълто (E104) - [в капсули 5mg/2,5mg]

Масило за отпечатване:

Шеллак (E904)
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол
Концентриран разтвор на амоняк
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Капсули 5 mg/2,5 mg
2 години

Капсули 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg
30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да не се съхранява в хладилник или замразява.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от ламиниран BOPA/ALU/PVC и алуминиево фолио.

Блистерите и листовката с информация за пациента са опаковани в картонена кутия.

Видове опаковки: 10, 30, 60 или 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вивейс Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули - рег. №

Вивейс Плюс 5 mg/5 mg твърди капсули - рег. №

Вивейс Плюс 10 mg/5 mg твърди капсули - рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

