

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамиприл/Амлодипин Зентива 10 mg/5 mg твърди капсули
Ramipril/Amlodipin Zentiva 10 mg/5 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рамиприл/Амлодипин Зентива 10 mg/5 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл (ramipril) и амлодипинов безилат (amlodipine besilate) еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Рамиприл/Амлодипин Зентива 10 mg/5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер номер 1, капаче: матово, тъмно-розово на цвят, тяло: матово, бяло на цвят. Съдържание на капсулите: бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония при възрастни.

Рамиприл/Амлодипин Зентива е показан като заместваща терапия при пациенти с кръвно налягане, адекватно контролирано с рамиприл и амлодипин, прилагани едновременно в същото дозово ниво.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Рамиприл/Амлодипин Зентива не трябва да бъде използван за започване на лечение за хипертония. Дозите на всеки компонент трябва да бъдат индивидуално определени спрямо профила на пациента и контрола на кръвното налягане.

Ако се налага промяна на дозата, режимът на дозиране трябва да бъде индивидуално определен, като се използват първо отделните компоненти рамиприл и амлодипин и след като веднъж са определени, може да се премине към Рамиприл/Амлодипин Зентива.

Препоръчваната доза е една капсула дневно. Максималната дневна доза е една капсула 10 mg/10 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

За да се определи оптималната начална доза и поддържащата доза за пациенти с бъбречно увреждане, на пациентите трябва да бъде направено индивидуално титриране, чрез използване на самостоятелните компоненти амлодипин и рамиприл.

Рамиприл се диализира слабо, лекарственият продукт трябва да бъде прилаган няколко часа след извършване на хемодиализа.

Амлодипин не се диализира. Амлодипин трябва да бъде прилаган с особено внимание на пациенти, подлежащи на диализа.

Трябва да се проследява бъбречната функция и серумните нива на калия по време на терапията с Рамиприл/Амлодипин Зентива. В случай на нарушена бъбречна функция, приложението на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Мед. Рег. №	22142227
Разрешение №	29716 / 08-06-2015
Собрания №	/



Рамиприл/Амлодипин Зентива трябва да бъде спряно и заменено от самостоятелните компоненти, адекватно коригирани.

Чернодробно увреждане

Максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се по-ниска начална доза при пациенти в старческа възраст и повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Рамиприл/Амлодипин Зентива при деца не са установени. Наличните данни към момента са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3 но не може да бъде направена препоръка по отношение на дозировката.

Начин на приложение

Тъй като храната не повлиява абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Рамиприл/Амлодипин Зентива може да бъде приеман независимо от храненето. Препоръчва се Рамиприл/Амлодипин Зентива да бъде приеман по едно и също време на деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към рамиприл, амлодипин, други ACE (ангиотензин конвертиращ езим) инхибитори, дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свързани с рамиприл

- Едновременната употреба на Рамиприл/Амлодипин Зентива с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация (GFR) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (виж точки 4.4 и 5.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие на предишен ангиоедем при лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти).
- Екстракорпорално лечение водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Хипотензивни или хемодинамично нестабилни състояния.

Свързани с амлодипин

- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които са лекувани едновременно с диуретици, тъй като тези пациенти могат да имат намален обем на телесните течности и/или соли. Трябва да се проследяват бъбречната функция и нивата на калий в серума.

Свързани с рамиприл

Двойна блокада 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 става 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.

Специални популации

Бременност: Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори, трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система
Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата.

Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония.

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

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.

- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония
Началото на терапията изисква строг медицински контрол.

Пациенти в старческа възраст

Вижте точка 4.2.

Хирургични интервенции

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.



Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана 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 или след бъбречна трансплантация.

Ангиоедем

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ- инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на рамиприл преди десенсибилизация.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ -инхибитори, включително с рамиприл, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи калиеви соли, калий съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия, както и тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се проследяване на броя бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ -инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти. Както и другите АСЕ -инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Кашлица

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

Свързани с амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Специални популации

Пациенти със сърдечна недостатъчност



Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Пациенти в старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точка 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с рамиприл

Противопоказани комбинации

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 на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата (РААС):

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин)

Възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксazosин, празозин, тамсулозин, тетразозин)
Може да се очаква повишен риск от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици)

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопроterenол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл
Препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане.



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

Повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4)..

Литиеви соли

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

Антидиабетни средства, включително инсулин

Могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина

Може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, съпътстващото лечение с ACE -инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

Свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори:

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори:

Няма налични данни, отнасящи се до ефекта на CYP3A4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с CYP3A4 индуктори.

Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия):

При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижаваните кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства:

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин:



Едновременно прием на многократни дози на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77 % в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Вземат се предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран лекарствен продукт при бременност и кърмене:

Рамиприл/Амлодипин Зентива не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказан по време на втория, и третия триместър от бременността.

Рамиприл/Амлодипин Зентива не се препоръчва по време на кърмене. Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с Рамиприл/Амлодипин Зентива трябва да се взема като се има предвид ползата от кърменето на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Бременност

Относно рамиприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказна по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE -инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с ACE -инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE -инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия.

Експозицията на ACE -инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на ACE -инхибитори през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Деца, чиито майки са приемали ACE -инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигоурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Относно амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Относно рамиприл

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), не се препоръчва приложение на рамиприл, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Относно амлодипин



Не е известно дали амлодипин преминава в кърмата. Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се взема като се има предвид ползата от кърменето на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж.точка 5.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Рамиприл/Амлодипин Зентива може да оказва слаб или умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. симптоми при хипотония като замаяване, главоболие, умора) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции свързани с хипотония. Сериозните нежелани лекарствени реакции, включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения / агранулоцитоза.

Най-често съобщаваните нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора.

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщавани по време на лечение с рамиприл и амлодипин самостоятелно:

Системо-органен клас	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити	
	Много редки		Левкоцитопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костно- мозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия	

Нарушения на имунната система	Много редки		Алергични реакции
	С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишено ниво на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, понижен апетит,	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижено ниво на натрия в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Обърканост
	С неизвестна честота	Нарушено внимание	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяване	Сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия	
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни смущения, включително замъглено виждане	Зрителни нарушения (включително диплопия)
	Редки	Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Тинитус
	Редки	Увреждане на слуха, тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Миокардна исхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем	
	Много редки		Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатизъм, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Стесняване на съдовете, хипоперфузия, васкулит	

	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	феномен на Raynaud	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	Нечести	Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос	Диспнея, ринит
	Много редки		Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Абдоминална болка, гадене
	Нечести	Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ -инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата	Повръщане, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек), сухота в устата
	Редки	Глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишени нива на чернодробните ензими и/ или свързания билирубин,	
	Редки	Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход).	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив обикновено макуло-папулозен	
	Нечести	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза,	
	Много редки	реакция на фоточувствителност	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност

	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Оток на глезена
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, мускулен спазъм, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна импотенция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Чести	Гръдна болка, умора	Оток, умора
	Нечести	Повишена температура	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

* - най-често свързано с холестаза

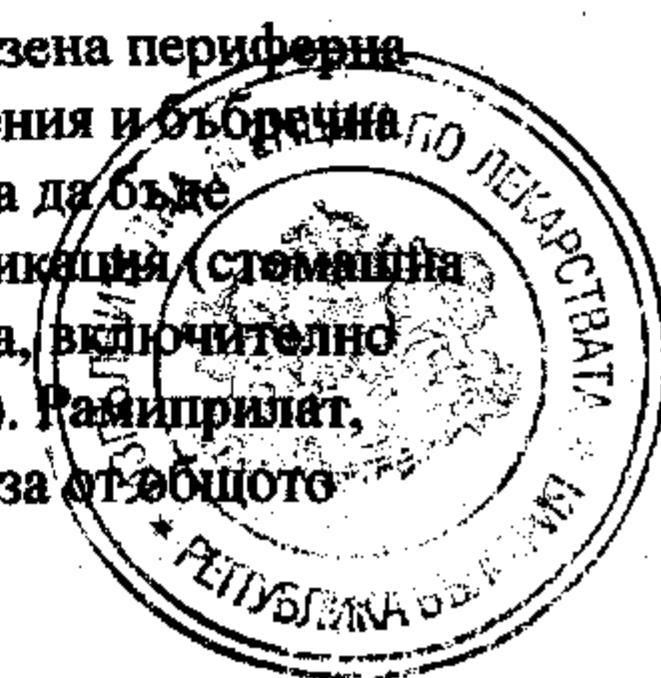
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Относно рамиприл

Симптомите, свързани с предозиране на ACE -инхибитори могат да включват изразена периферна вазодилатация (с подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамиката, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.



Относно амлодипин

Опитът при хора с предумишлено предозиране е ограничен

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Лечение

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно подържане на сърдечно-съдовите функции, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и подържане на циркулаторния обем и диурезата.

При условие, че няма противопоказания, за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, може да се приложи вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи стомашна промивка може да бъде полезна. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата не е от голямо значение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и блокер на калциевите канали, АТС код: C09 BB07

Рамиприл

Механизъм на действие

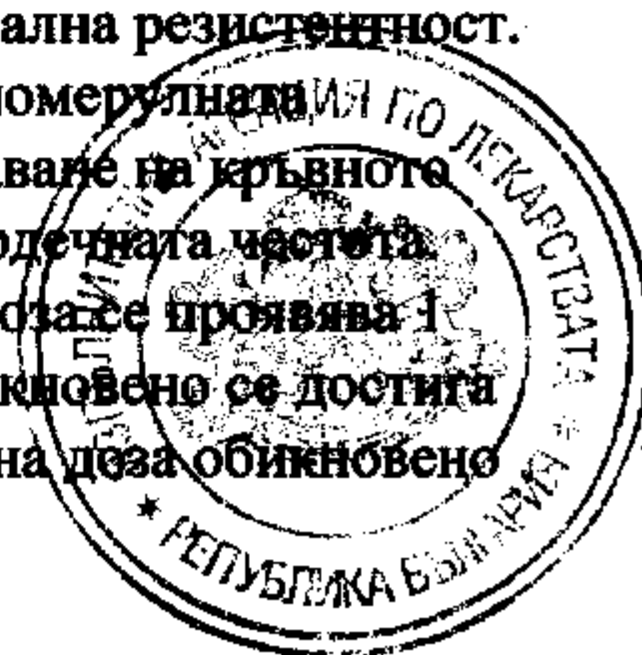
Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и инхибира разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Средностатистически повлияването от монотерапия с ACE-инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти (обикновено популация с хипертония с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.



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

Рязкото прекъсване приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

Клинична ефикасност и безопасност

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 мозъчносъдова 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 ACE 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.

Сърдечно-съдова профилактика

Проведено е плацебо контролирано проучване за профилактика (проучването HOPE), при което рамиприл е бил добавен към стандартната терапия при повече от 9 200 пациенти. Пациентите с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване вследствие атеротромбозна съдова болест (анамнеза за коронарна артериална болест, инсулт или периферна артериална болест) или захарен диабет с поне един съпътстващ рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишен общ холестерол, ниско ниво на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене) са били включени в изпитването.

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

Таблица 1. Основни резултати от изпитването HOPE				
	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен интервал)	p-стойност
Всички пациенти	n=4,645	N=4,652		
Първично комбинирана крайна точка	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
Миокарден инфаркт	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
Сърдечно-съдова смърт	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
Инсулт	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001

Вторични крайни точки				
Смърт по всякаква причина	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Необходимост от реваскуларизация	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Хоспитализация поради нестабилна ангина	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	3.2	3.5	0.88(0.70-1.10)	0.25
Усложнения, свързани с диабет	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Проучването MICRO-HOPE (подпроучване на HOPE, изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти ≥ 55 годишна възраст, като мнозинството са с диабет тип 2 (и поне един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертоници.

Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) от тези на плацебо развиват доказана нефропатия, което съответства на RRR 24%, 95% CI [3-40], $p=0,027$

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, пациентите са получили ниска доза, средна доза или висока доза рамиприл, за достигане на плазмени концентрации на рамиприлат, отговарящи на дозовия диапазон за възрастни от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. В края на четвъртата седмица, рамиприл е бил неефективен за постигане на крайната цел за намаляване на систолното кръвно налягане, но при най-високата доза понижава диастолното кръвно налягане. При деца с потвърдена хипертония при средни и високи дози рамиприл показва значително понижаване на диастолното и систолното кръвно налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4 седмично, с повишаване на дозата, рандомизирано, двойно сляпо, отнемащо изпитване при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), където и диастолното, и систолното кръвно налягане са демонстрирали слабо, но не статистически значимо, връщане към началното ниво, при всичките три изпитвани дозови нива (ниска доза (0,625 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5mg – 20 mg) рамиприл на база теглото. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация..

Амлодипин

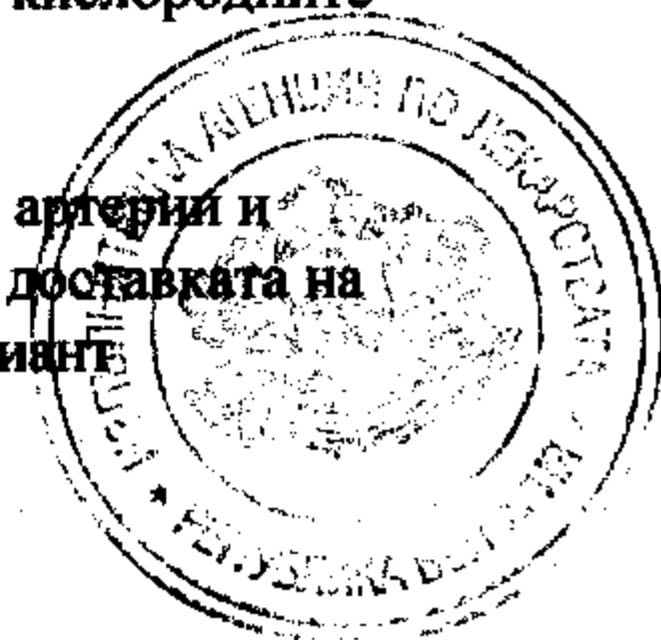
Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин редуцира исхемията по два начина:

1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на коронарни артерии и артериоли, както в нормалните така и в исхемичните зони. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариант стенокардия)..



При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

В дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III — IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с ACE – инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдовата смъртност. При същата група пациенти, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток.

Клинично проучване за профилактика на остър сърдечен инцидент (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване – Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен инцидент (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (ALLHAT), за сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (ACE- инхибитор), като терапии от първа линия, спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg дневно, при лека до умерена хипертония.. Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 години или по-възрастни, са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за ИБС, включително предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирана друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%). Първичната крайна точка комбинира фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% ДИ [0,90-1,07] p=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипина, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0,001). Все пак, няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20..

Педиатрична популация (на възраст 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6 -17 години предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължение за подаване резултатите от проучвания с Рамиприл/Амлодипин Зентива при всички субгрупи от педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрично приложение).

5.2 Фармакокинетични свойства

Рамиприл

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяване



в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на рамиприл е около 73 %, а това на рамиприлат около 56 %.

Метаболизъм

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат, и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина, и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат.

Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен..

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

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

Кърмене

Еднократна доза от 10 mg рамиприл перорално не води до откриване на рамиприл в майчиното мляко. Въпреки това ефектът на няколко дози не е известен.

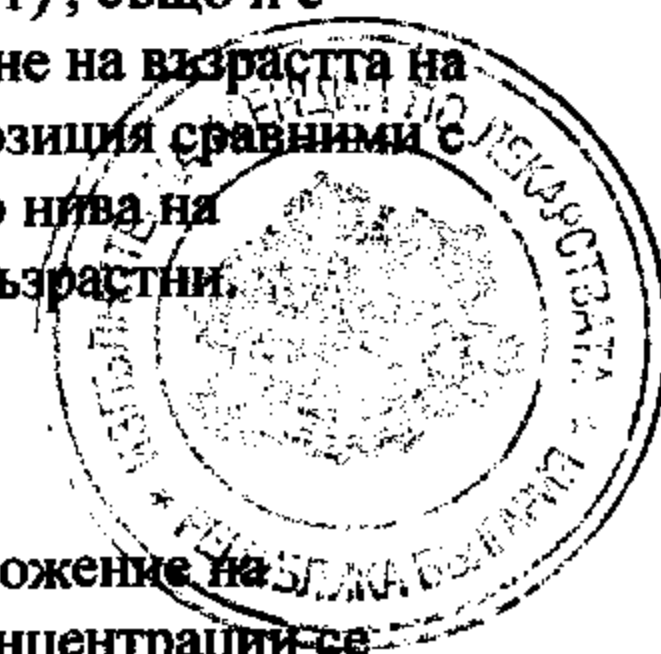
Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е бил изследван при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2-16 години, с тегло >10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл бързо и екстензивно се е метаболизирал до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат са възникнали в рамките на 2-3 часа.

Клирънса на рамиприлат е бил тясно свързан с дневника на телесното тегло ($p < 0.01$), също и с дозата ($p < 0.001$). Клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с увеличаване на възрастта на децата във всяка дозова група. Дозата от 0,05 mg/kg при деца достига нива на експозиция сравними с тези при възрастни лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg при възрастни.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини: След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се



достигат между 6-12 ч след приложение. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от in vitro проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Употреба при чернодробно нарушение

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Употреба при деца

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25mg и 20 mg, приемани еднократно или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 L/час съответно при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдаван е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Съобщаваните данни за деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамприл

Пероралното приложение на рамприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение са били провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида.

При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юкстагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg/дневно без вредни ефекти.

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

Фертилитетът не се повлиява нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Прилагането на рамприл 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.

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

Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове получили еднократна доза рамприл.

Свързани с амлодипин



Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулите:

Микрокристална целулоза
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Царевично нишесте, прежелатинизирано с ниска влажност
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев стеарил фумарат

Тяло на капсулата

Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

РА/Алуминий/PVC/Алуминий блистери.

Опаковки от: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Чешка Република

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ : 20140227

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

Дата на първо разрешаване: 29.07.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2015

