

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамира 5 mg/5 mg твърди капсули

Рамира 10 mg/5 mg твърди капсули

Рамира 10 mg/10 mg твърди капсули

Ramira 5 mg/5 mg capsules, hard

Ramira 10 mg/5 mg capsules, hard

Ramira 10 mg/10 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180197/98/99
Разрешение №	62423-5, 11-05-2023
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Рамира 5 mg/5 mg съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*), еквивалентен на 6,934 mg амлодипинов безилат.

Всяка капсула Рамира 10 mg/ 5 mg съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*), еквивалентен на 6,934 mg амлодипинов безилат.

Всяка капсула Рамира 10 mg/10 mg съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*), еквивалентен на 13,868 mg амлодипинов безилат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Рамира 5 mg/5 mg твърди капсули: светлосини, твърди желатинови капсули, съдържащи бял или почти бял гранулиран прах или леко сбити агломерати, с размер на капсулата № 3.

Рамира 10 mg/ 5mg твърди капсули: бели, твърди желатинови капсули, съдържащи бял или почти бял гранулиран прах или леко сбити агломерати, с размер на капсулата № 1.

Рамира 10 mg/10 mg твърди капсули: сини, твърди желатинови капсули, съдържащи бял или почти бял гранулиран прах или леко сбити агломерати, с размер на капсулата № 1.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рамира е показан като заместителна терапия за лечение при пациенти с високо кръвно налягане, адекватно контролирано с рамиприл и амлодипин, приемани едновременно в общите дози, но като отделни лекарства.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Рамира не е подходящ за първоначално лечение на хипертония. Дозата на всяка активна съставка трябва да бъде индивидуално определена според профила на пациента и оптималния контрол на кръвното налягане.

Ако се изисква промяна на дозата, схемата на дозиране трябва да се определи индивидуално по отношение на отделните съставки рамиприл и амлодипин и след определяне на подходящата доза, може да се премине към комбинацията Рамира.

Препоръчителната дневна доза е една капсула от съответната концентрация.
Максималната дневна доза е една капсула 10 mg/10 mg.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст началната доза трябва да бъде ниска, като последващото титриране трябва да се направи постепенно и с повишено внимание.

Пациенти с бъбречно увреждане

За да се установи оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с бъбречно увреждане, дозата на всеки пациент трябва да се определя индивидуално, по отношение на отделните съставки рамиприл и амлодипин.

Рамиприл се диализира в ниска степен и затова лекарствения продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализа.

Амлодипин не се диализира и затова трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, провеждащи диализа.

По време на лечението с Рамира трябва да се проследява бъбречната функция и стойностите на серумния калий. В случай на влошаване на бъбречната функция, употребата на Рамира трябва да се преустанови и да се замени с адекватно адаптираните отделни компоненти.

Пациенти с чернодробно увреждане

При нарушение на чернодробната функция максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Рамира при деца под 18 години не са установени. Наличните досега данни са представени в точка 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но не могат да бъдат направени препоръки за дозировка.

Начин на приложение

Твърда капсула за перорално приложение.

Тъй като храната не влияе върху абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Рамира може да се приема веднъж дневно, всеки ден по едно и също време, независимо от приема на храна.

Капсулата трябва да се приема по едно и също време на деня.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към рамиприл, амлодипин, други АСЕ инхибитори, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

Свързани с рамиприл:

- едновременната употреба на Рамира с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или във връзка с предходен ангионевротичен оток при прием на АСЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин-II рецепторите;
- екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно зарядени повърхности (вж. т. 4.5);
- значителна двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек;
- 2-ри или 3-ти семестър на бременността (вж. т. 4.4 и т. 4.6);
- хипотонични или хемодинамично нестабилни състояния;
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Във връзка с амлодипин:

- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които са едновременно на лечение с диуретици, тъй като тези пациенти могат да имат хиповолемия и/или дефицит на соли. Трябва да се проследява бъбречната функция и нивата на серумния калий.

Във връзка с рамиприл:

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 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 групи пациенти

Бременност

Приемът на АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират забременяване, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност, освен ако продължаването на



лечението с ACE инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. т.4.3 и 4.6).

Пациенти, изложени на особено висок риск от хипотония

- Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система

Пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система са изложени на риск от остро изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради инхибиране на ACE, особено когато ACE инхибитор или съпътстващ диуретик се прилага за първи път или след първоначално повишение на дозата.

Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на кръвното налягане например при:

- пациенти, страдащи от тежка форма на хипертония;
- пациенти с декомпенсирана сърдечна застойна недостатъчност;
- пациенти с хемодинамично значимо нарушение на левокамерния входен или изходен кръвоток (напр. стеноза на аортната или митралната клапа);
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия и с функциониращ втори бъбрек;
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит;
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или поставени под анестезия с вещества, предизвикващи хипотония.

Като обща мярка се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче, тази мярка трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно претоварване).

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда;
 - Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония.
- В началната фаза на лечение е необходимо специално лекарско наблюдение.

Пациенти в старческа възраст

Вж. т.4.2.

Хирургична интервенция

Препоръчително е лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като рамиприл, по възможност да се прекъсва един ден преди хирургичната интервенция.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се оценява преди и по време на лечение и дозата да се адаптира, особено през първите седмици от лечението. При пациентите с нарушена бъбречна функция се изисква особено внимателно проследяване (вж. т.4.2). Съществува риск от влошаване на бъбречната функция, най-вече при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Ангионевротичен оток

Случаи на ангионевротичен оток са съобщавани при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. т.4.8).

В случай на ангионевротичен оток, приемът на рамиприл трябва да бъде преустановен. Своевременно трябва да се назначи спешно лечение. Пациентът трябва да бъде под



наблюдение поне 12-24 часа и да бъде изписан след напълно отзвучаване на симптомите. Интестинален ангионевротичен оток е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, вкл. рамиприл (вж. т.4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене или повръщане).

Свърхчувствителност/ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. 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 ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (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 ACE инхибитор.

Анафилактични реакции при десенсибилизация

При лечение с ACE инхибитори има по-голяма вероятност и повишена степен на тежест на анафилактични и анафилактоидни реакции към отрова на насекоми и други алергени. Преди провеждането на десенсибилизацията трябва да се обмисли временно прекъсване приема на рамиприл.

Серумен калий

ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, 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 ACE инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, са наблюдавани в редки случаи; съобщавано е и за потискане на костно-мозъчната функция. Препоръчва се проследяване броя на левкоцитите за установяване на евентуална левкопения. По-често проследяване трябва в началото на лечението и при пациенти с увредена бъбречна функция, пациенти, страдащи от колагеново заболяване (напр. лупус еритематозус или склеродерма), както и при всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. т.4.5 и т.4.8).

Етнически разлики

ACE инхибиторите са причина за по-висока честота на ангионевротичен оток при чернокожи пациенти в сравнение с другите пациенти.

Както при другите ACE инхибитори, възможно е ефектът на рамиприл за понижаване на кръвното налягане да бъде по-слаб при чернокожи пациенти в сравнение с други пациенти, вероятно поради по-високата честота на хипертония с ниско ниво на ренин сред популацията на чернокожи хипертонични пациенти.



Кашлица

Има съобщения за кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Индуцираната от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза за кашлицата.

Във връзка с амлодипин:

Не са установени безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонични кризи.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се провежда с повишено внимание. В едно дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), съобщената честота на белодробен оток е по-висока при групата на амлодипин в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, в т.ч. амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, страдащи от застойна сърдечна недостатъчност, тъй като тези лекарствени продукти могат да повишат риска от настъпване на бъдещи сърдечно-съдови инциденти или смърт.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на площта под кривата (AUC) са по-високи при пациенти с увредена чернодробна функция; не са определени препоръки относно дозировката. Поради това приемът на амлодипин трябва да се започва в доза от долната граница на дозовия диапазон, като е необходимо повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция може да е необходимо бавно титриране на дозата и внимателно проследяване на състоянието.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст дозата трябва да се увеличава с повишено внимание (вж. т. 4.2 и т. 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с рамиприл:

Противопоказани комбинации

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).

Екстракорпорално лечение, при които има контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, се свързва с по-висок риск от тежка анафилактична реакция (вж. т.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

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.

Триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (ко-тримоксазол):

Повишена честота на хиперкалиемия се наблюдава при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (ко-тримоксазол).

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

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

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. т. 4.4).

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.

Противодиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Поради това се препоръчва 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 АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

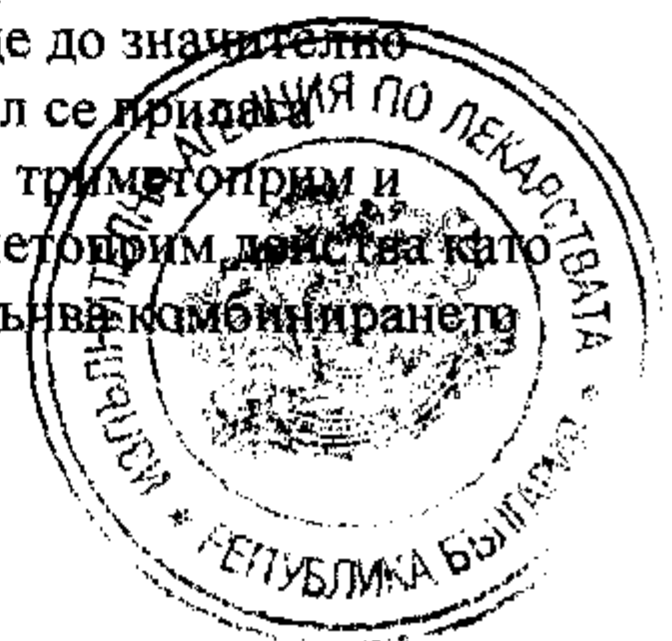
Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

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).

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 цилазаприл, 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 цилазаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането



на цилазаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана 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.

Във връзка с амлодипин:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: 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.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Индуктори на CYP3A4: Липсват данни относно ефекта на индукторите на CYP3A4 върху амлодипин. Едновременното приложение на индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до намалени плазмени концентрации на амлодипин. При съвместна употреба с индуктори на CYP3A4 амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание.

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 летална камерна фибрилация 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

Антихипертензивното действие на амлодипин допълва понижаващото кръвното налягане действие на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

В клинични проучвания на взаимодействията амлодипин не е повлиял фармакокинетичните свойства на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин: При едновременно приложение на многократни дози 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до повишаване експозицията на симвастатин с около 77%, в сравнение със



самостоятелното приложение на симвастатин. При пациенти на терапия с амлодипин, дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg.

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Във връзка с рамиприл

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са 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. Известно е, че терапията с 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. също т. 5.3). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория или третия триместър на бременността, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследявани за наличие на хипотония (вж. т. 4.3 и т.4.4).

Във връзка с амлодипин

Не е установена безопасността на амлодипин при бременни жени.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж.т.5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Във връзка с рамиприл

Поради липса на достатъчно информация относно употребата на рамиприл през периода на кърмене (вж. т. 5.2), за предпочитане е през периода на кърмене да се използват други лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Във връзка с амлодипин

Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Решението за продължаване/спиране на кърменето или за продължаване/спиране на лечението с амлодипин трябва да се вземе след преценка на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението 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 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рамира може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани лекарствени реакции (напр. симптоми при понижаване на артериалното налягане, като замаяване, главоболие, умора) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и да реагира и следователно са свързани с риск в ситуации, при които тези способности са от значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено в началото на лечението или при преминаване от лечение с други продукти. Препоръчва се повишено внимание особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с амлодипин са сънливост, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, подуване на глезените, едем и умора.

Честотата на нежеланите реакции е съобразена с MedDRA конвенцията : чести ($> 1/100$ до $1/10$); нечести ($> 1/1\,000$ до $1/100$); редки ($> 1/10\,000$ до $1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Следните нежелани реакции са докладвани отделно за рамиприл и амлодипин.

Системно-органен клас	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	еозинофилия	
	редки	Понижен брой бели кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой еритроцити, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити	
	Много редки		Левкопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костно-мозъчна депресия, панцитопения, хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система	Много редки		Алергични реакции



	С неизвестна честота	Анафилактична или анафилactoидна реакция, увеличени антинуклеарни антитела	
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	Повишен калий в кръвта	
	нечести	Анорексия, понижен апетит	
	Много редки		хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижен натрий в кръвта	
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (АДХ)	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	Безсъние, промени в настроението (вкл. тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	обърканост
	С неизвестна честота	Нарушена концентрация	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност	Сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	нечести	Вертиго, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипестезия, парестезия
	редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушение на психомоторните функции, усещане за	Екстрапирамидни нарушения



		парене, паросмия	
Нарушения на очите	нечести	Зрителни нарушения, вкл. замъглено зрение	Зрителни нарушения (вкл. диплопия)
	редки	конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	нечести		тинитус
	редки	Нарушен слух, тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести		палпитации
	нечести	Миокардна исхемия, вкл. стенокардия или инфаркт на миокарда, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен оток	
	Много редки		Инфаркт на миокарда, аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп	зачервяване
	нечести	зачервяване	хипотония
	редки	съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		васкулит
	С неизвестна честота	Феномен на Рейно	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	нечести	Бронхоспазм, обострена астма, назална конгестия	Диспнея, ринит
	Много редки		кашлица
Стомашно-чревни нарушения	чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, дискомфорт в корема, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Коремна болка, гадене
	нечести	Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани по изключение при ACE	Повръщане, диспепсия, промяна в дефекацията (вкл.



		инхибитори), повишени панкреасни ензими, ангиоедем на тънкото черво, болка в горната част на корема, включително гастрит, констипация, сухота в устата	диария и запек), сухота в устата
	Редки	глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепатобилиарни нарушения	нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими и конюгиран билирубин	
	редки	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, Жълтеница, повишени стойности на чернодробните ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, Холестатичен или цитолитичен хепатит (с фатален изход в изключително редки случаи)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив, по-специално макуло-папуларен	
	нечести	Ангиоедем, в изключително редки случаи блокирането на въздухоносните пътища от ангионевротичният оток може да причини фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алоpecia, пурпура, промяна на цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем



	редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихоза	
	Много редки	Реакции на фоточувствителност	Ангиедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или анантем, алопеция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Подуване на глезените
	нечести	артралгия	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишено количество отделена урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин	Нарушено уриниране, ноктурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, умора	Едем, умора



	Нечести	пирексия	Болка в гърдите, астения, болка, неразположение
	редки	астения	
Изследвания	нечести		Наддаване на тегло; отслабване

*най-често съпроводено 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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Рамиприл

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват прекомерна 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. Препоръчителните мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид) агонисти. Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообръщение.

Амлодипин

Опитът по отношение на преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

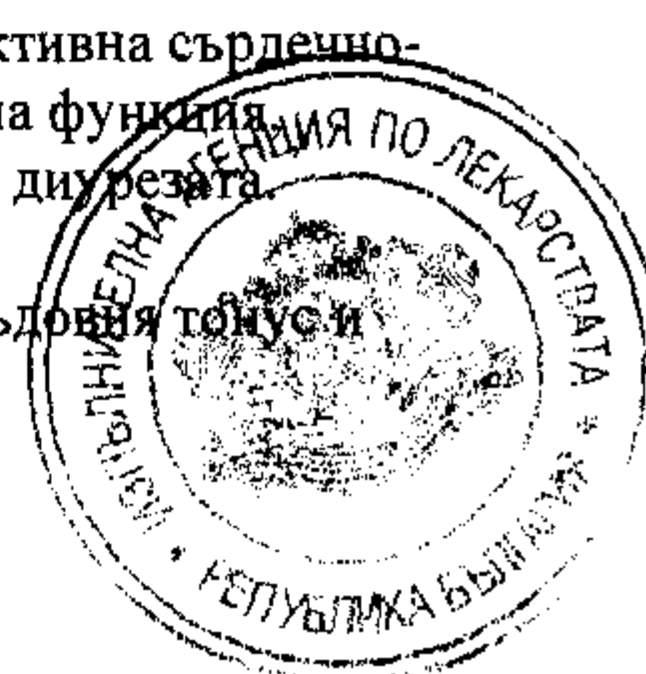
Въз основа на наличните данни се предполага, че сериозно предозиране с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно до рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално удължена системна хипотония, достигаща до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата.

Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и



артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да се направи стомашна промивка. При здрави доброволци прилагането на активен въглен до 2 часа след приложение на амлодипин 10 mg се намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва с протеините във висока степен, няма вероятност диализата да бъде ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали
АТС код: C09BB07

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 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 АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) пациенти с хипертония (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. Максималният 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 на приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен „ребаунд“ ефект на повишаване на кръвното налягане.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова превенция



Проведено е превантивно плацебо-контролирано проучване (проучването HOPE), където рамиприл е добавян към стандартната терапия при повече от 9200 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 понижава случаите на миокарден инфаркт, смърт от сърдечно-съдови причини и инсулт, самостоятелно и в комбинация (първични комбинирани инциденти).

Таблица 1. Основни резултати от HOPE проучването				
	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен интервал)	p-стойност
Всички пациенти	n=4645	n=4652		
Основни комбинирани инциденти	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
Смърт от сърдечно-съдови причини	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 цели				
Смърт по всякаква причина	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимост от реваскулизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация за нестабилна стенокардия	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Хоспитализация за 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 (предварително определено подпроучване от HOPE) изследва ефекта от добавянето на 10 mg рамиприл към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3577 пациенти на възраст не по-малко от ≥ 55 години и по-възрастни (без горна граница на възрастта), предимно с диабет тип 2 (и поне още един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или с хипертония.



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

Данни от клинични проучвания за двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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.

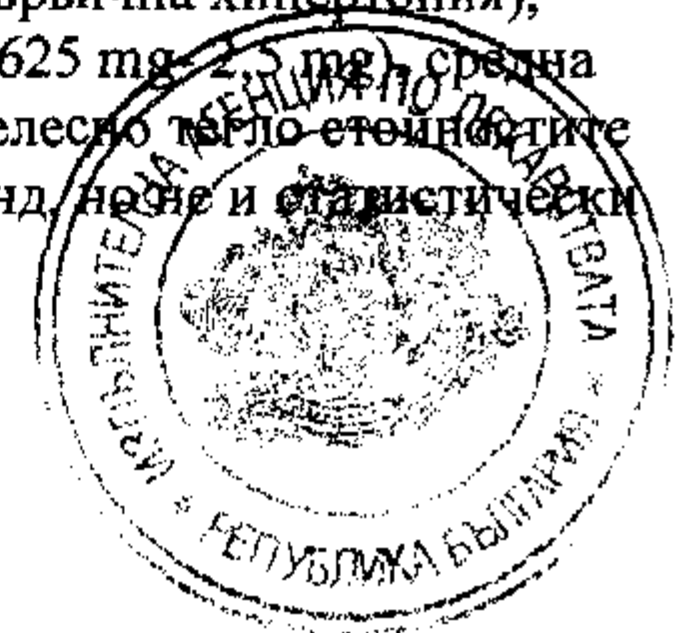
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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.

Педиатрична популация

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано 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 понижава 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 отговор в изследваната 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 калциевы 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 намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

- 1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (следнатоварването), 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 също така вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, приложението еднократно дневно, осигурява клинично значимо понижение 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.

Еднократното дневно приложение на амлодипин при пациенти със стенокардия повишава общото време на физическо натоварване, времето до началото на ангинозен пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

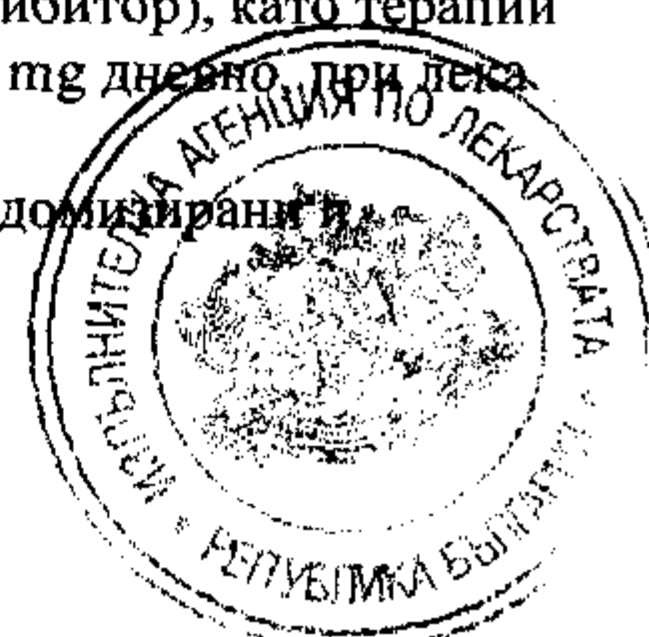
Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, Амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдовата смъртност. При същата популация, приложението на Амлодипин е свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.

Клинично проучване за профилактично лечение на остър сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване. Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (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 над 55 години, са били рандомизирани в



проследени в продължение на средно 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 в настоящия момент (21,9%).

Първичната крайна точка е съчетание от 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 амлодипин, 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 и двете дози понижават систоличното кръвно налягане значително 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 и за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рамиприл:

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: максимална плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо 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 %.

Максималната 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 полифазен 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 от 10 mg рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. т.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. т.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.

Лактация

Една единична перорална доза от 10 mg рамиприл води до неоткриваеми количества в кърмата. Ефектът обаче при многократно прилагане е неизвестен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен 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 бързо и екстензивно се метаболизира до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се наблюдават в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат, силно корелира с $\log$ на килограм телесно тегло ($p < 0,01$), както и с дозата ($p < 0,001$). За всяка дозова група клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с повишаване на възрастта на децата. След прилагане на доза от 0,05 mg/kg при деца достигнатите нива на експозиция са сравними с тези при възрастни, лекувани с 5 mg рамиприл. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от тези, постигнати с максимална 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 часа след приема. Определено е, че 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

Терминалният 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 в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.



Употреба при чернодробно нарушение

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение са много ограничени. 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.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани веднъж 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 при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Във връзка с рамиприл:

При перорално приложение, рамиприл не е показал остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение са проведени при плъхове, кучета и маймуни. И при трите животински вида са наблюдавани признаци за нарушение на електролитния баланс и промени в кръвната картина. Като израз на фармакодинамичната активност на рамиприл, при кучетата и маймуните е установено изразено уголемяване на юкстагломеруларния апарат при дневни дози от 250 mg/kg.

При плъховете, кучетата и маймуните е наблюдавана поносимост на дневни дози от съответно 2,2,5 и 8 mg/kg телесно тегло без данни за увреждащи ефекти.

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

Фертилитетът не е нарушен нито при мъжките, нито при женските плъхове.

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

Разширено изследване за мутагенност, чрез използване на различни системи за изследване, не показва, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства. При много млади плъхове след прилагане на еднократна доза рамиприл се наблюдава необратимо увреждане на бъбреците.

Във връзка с амлодипин:

Репродуктивна токсичност

При репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки с приложение на дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg, се наблюдават удължаване и затрудняване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост.

Увреждане на фертилитета



Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животните от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол – 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти* по-високи по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²).

В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни, с дози сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени на база mg/kg, се установяват понижени стойности на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон в плазмата, както и понижаване плътността на спермата и броя на зрелите сперматиди и Сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, лекувани 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 капсулата

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Кросповидон (тип В)

Глицерол дибехенат

Капсулна обвивка (тяло и капаче)

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Индиго кармин (E132) (присъства само в концентрациите 5 mg /5 mg и 10 mg/10 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 ° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Блистерни опаковки (AL/OPA/AL/PVC блистери), съдържащи 28, 30, 50 и 100 твърди 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рамира 5 mg/5 mg - Рег. №: 20180197

Рамира 10 mg/5 mg - Рег. №: 20180198

Рамира 10 mg/10 mg - Рег. №: 20180199

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

Дата на първо разрешаване: 25.07.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

