

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20050/33/39

B6/MKMP-60255-6

14-09-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивейс 5 mg таблетки
Vivace 5 mg tablets

Вивейс 10 mg таблетки
Vivace 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg или 10 mg рамиприл (ramipril).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка Вивейс 5 mg съдържа 94 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Вивейс 10 mg съдържа 193,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Вивейс 5 mg – розови, овални таблетки 8,8 x 4,4 mm с черта от едната страна и продължаваща отстрани с маркировка R3.

Вивейс 10 mg – бели или почти бели, овални таблетки 11,0 x 5,5 mm с черта от едната страна и продължаваща отстрани с маркировка R4.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Сърдечно-съдова превенция: за понижаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с:
 - манифестни атеротромботични сърдечно-съдови заболявания (анамнеза за коронарна болест на сърцето или инсулт или периферни съдови заболявания) или
 - диабет с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1).
- Лечение на бъбречно заболяване:
 - Начална диабетна гломерулна нефропатия, определена от наличие на микроалбуминурия;
 - Проявена диабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1),
 - Проявена недиабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия ≥ 3 g на ден (вж. точка 5.1).
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острия фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, с начало повече от 48 часа след остър миокарден инфаркт



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се Вивейс да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Тъй като приемът на храна не променя бионаличността му, рамиприл може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).

Вивейс трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

Възрастни

Пациенти лекувани с диуретици:

След започване на терапия с рамиприл, може да настъпи хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които са лекувани едновременно с диуретици. Поради това се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да бъдат с намален обем течности и/или соли.

Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спряен 2 до 3 дни преди началото на терапията с рамиприл (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спряен, терапията с рамиприл трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и плазменият калий. Последващата дозировка на рамиприл трябва да бъде определяна според желаното артериално налягане.

Хипертония

Дозата трябва да бъде определена индивидуално, според профила на пациента (вижте точка 4.4) и контрола на артериалното налягане.

Рамиприл може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Начална доза

Лечението с рамиприл трябва да бъде започва постепенно с препоръчителна първоначална доза от 2,5 mg дневно.

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да настъпи значително понижение на артериалното налягане, след приема на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg и началото на лечението трябва да бъде извършено под медицински контрол (вж. точка 4.4).

Титриране и поддържаща доза

Постепенно дозата може да бъде удвоена през интервал от две до четири седмици за постигане на желаното артериално налягане; максимално допустимата доза на рамиприл е 10 mg дневно. Обикновено дозата се прилага веднъж дневно.

Сърдечно-съдова превенция

Начална доза

Препоръчителната първоначална доза е 2,5 mg рамиприл еднократно дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество дозата трябва да се повишава постепенно. Препоръчва се дозата да се удвои една или две седмици след началото на лечението и след още две до три седмици да се повиши до таргетната поддържаща доза от 10 mg рамиприл еднократно дневно.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти, лекувани с диуретици.



Лечение на бъбречно заболяване

При пациенти с диабет и микроалбуминурия:

Начална доза:

Препоръчителната начална доза е 1,25 mg рамиприл веднъж дневно

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

При пациенти с диабет и поне един сърдечно-съдов рисков фактор

Начална доза:

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg рамиприл веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 5 mg рамиприл след една или две седмици и след това до 10 mg рамиприл след още две или три седмици. Таргетната дневна доза е 10 mg.

При пациенти с недиабетна нефропатия, определена от макропротеинурия >3 g/дневно

Начална доза:

Препоръчителната начална доза е 1,25 mg рамиприл веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Начална доза:

При стабилизирани пациенти на диуретична терапия, препоръчителната начална доза е 1,25 mg дневно.

Титриране и поддържаща доза

Рамиприл трябва да бъде титриран чрез удвояване на дозата на всеки една до две седмици до максимална дневна доза 10 mg. Предпочита се двукратен дневен прием.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

Начална доза:

48 часа след остър миокарден инфаркт при клинично и хемодинамично стабилни пациенти, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно в продължение на три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се понася, доза от 1,25 mg два пъти дневно трябва да бъде прилагана два дни преди повишаване до 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да бъде повишена до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се отмени.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти, лекувани с диуретици.

Титриране и поддържаща доза

Впоследствие дневната доза се повишава чрез удвояването ѝ на интервали от един до три дни до достигане на таргетната поддържаща доза от 5 mg два пъти дневно.



Когато е възможно поддържащата доза се разделя на два приема дневно. Ако дозата не може да се повиши до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се отмени. Все още липсва достатъчен опит при лечение на пациенти с тежка (NYHA IV) сърдечна недостатъчност непосредствено след миокарден инфаркт. Ако се вземе решение за лечение на такива пациенти, препоръчва се терапията да бъде започната с 1,25 mg веднъж дневно и всяко повишаване на дозата да бъде извършвано с повишено внимание.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Дневната доза при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се определя въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2):

- ако креатининовият клирънс е ≥ 60 ml/min, не е необходимо коригиране на началната доза (2,5 mg/дневно); максималната дневна доза е 10 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 30-60 ml/min, не е необходимо коригиране на началната доза (2,5 mg/дневно); максималната дневна доза е 5 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 10-30 ml/min, началната доза е 1,25 mg/дневно и максималната дневна доза е 5 mg;
- при хипертоници на хемодиализа: рамиприл се диализира слабо; началната доза е 1,25 mg/дневно и максималната дневна доза е 5 mg; лекарственият продукт трябва да се приема няколко часа след хемодиализната процедура.

Чернодробно увреждане (вж. точка 5.2)

При пациенти с чернодробно увреждане, лечението с рамиприл трябва да започне само под стриктен медицински контрол и максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и впоследствие титрирането на дозата трябва да бъде по-бавно, поради по-голямата възможност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. Трябва да се има предвид понижаване на началната доза рамиприл на 1,25 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на рамиприл при деца все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.3, но специфични препоръки относно дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг ACE инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек.
- Рамиприл не трябва да бъде прилаган при пациенти с хипотония или нестабилна хемодинамика.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).



- Едновременната употреба на Вивейс 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).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Вивейс не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори/AIIARs, 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/AIIARs 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-алдостерон системата са изложени на риск от силно изразено понижаване на артериалното 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-алдостерон системата може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на артериалното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония,
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност,
- пациенти с хемодинамично влошен левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа),
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, с втори функциониращ бъбрек,
- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици),
- 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).

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.



- 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 хирургичната 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.

Сърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем е бил съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Рискът от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5), приемащи едновременно лекарства, които могат да предизвикат ангиоедем като mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр. темсирилимус, еверолимус, сиролимус); вилдаглиптин или неприлизин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил). Комбинирането на рамиприл със сакубитрил/валсартан е противопоказно поради нарастващ риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

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 отзвучаване на симптомите.

Интестинален ангиоедем е бил съобщаван при пациенти лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

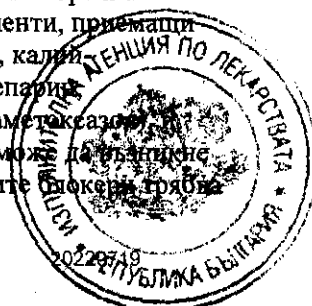
Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактичните и анафилктоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при ACE инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на рамиприл преди десенсибилизация.

Серумен калий/хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително с рамиприл, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет, хипоалдостеронизъм 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.

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 други плазмени калиеви активни вещества (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известни също като триметоприм + сулфаметоксазол), особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва



да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл е наблюдаван синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия. При пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костномозъчна 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 еритематозес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

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

Помощни вещества

Лактоза

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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). Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл.



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.

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм и в комбинация с фиксирана доза сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

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

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат артериалното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 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 артериалното 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. точка 4.4).

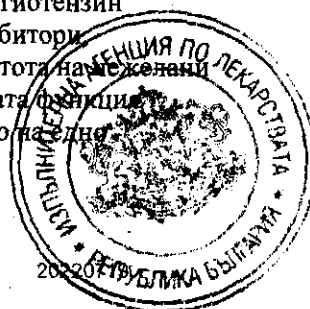
Литиеви соли: екскрецията на лития може да бъде понижена от ACE инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на стойностите 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.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (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).



mTOR инхибитори или вилдаглиптин: повишен риск от развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (например темсирилимус, еверолилимус, сиролимус) или вилдаглиптин. С повишено внимание трябва да се използва, когато се започне лечение (вж. 4.4.).

Неприлизин (NEP) инхибитори: повишен риск от развитие на ангиоедем е бил съобщаван при едновременно приложение на ACE инхибитори и NEP инхибитори като рацекадотрил (вж. точка 4.4.).

Сакубитрил/валсартан: едновременното приложение на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказно, тъй като това увеличава риска от ангиоедем.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Вивейс не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

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/ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIA) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). В случай на експозиция на ACE инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани лекарствени реакции (напр. симптоми на понижаване на артериалното налягане като замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реагиране, ето защо представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено 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 към терапия с рамиприл. След първата доза или при последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Профилът на безопасност на рамиприл включва персистираща 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.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ 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).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костномозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилктоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишено ниво на калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Понижено ниво на натрий в кръвта
Психични нарушения		Депресивно настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	Състояние на обърканост		Нарушено внимание



Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни смущения, вкл. замъглено зрение	Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждане на слуха, тинитус		
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп	Зачервяване	Съдово стесняване, хипоперфузия, васкулит		Феномен на Рейно
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазъм, вкл. обострена астма, запушен нос			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Панкреатит (изключително рядко са съобщавани случаи с фатален изход при лечение с ACE инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, болка в горната част на коремната област, вкл. гастрит, запек, сухота в устата	Глосит		Афтозен стоматит
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на	Жълтеница, холестатична,		



		чернодробните ензими и/или конюгирания билирубин	хепатоцелу- ларно увреждане		недостатъч- ност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив обикновено макулопапу- лозен	Ангиоедем, изключително рядко обструкция на дихателните пътища в резултат от ангиоедем с фатален изход, сърбеж, хиперхидро-за	Ексфолиати- вен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакция на фото- чувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориастичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протейнурия, повишени стойности на уреята и креатинина в кръвта			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотенция, понижено либидо			Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора	Пирексия	Астения		

Педиатрична популация

По време на 2 клинични проучвания при 325 деца и юноши на възраст 2-16 години е наблюдавана безопасността от приложението на рамиприл. Като цяло естеството и тежестта на нежеланите лекарствени реакции са сходни с тези при възрастните. При деца честотата на следните нежелани лекарствени е по-висока:

- Тахикардията, запушеният нос и ринитът се отнасят към „честите“ (т.е. $\geq 1/1000$ до $<1/100$) нежелани лекарствени реакции при педиатричната популация и към „нечестите“ ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) при популацията на възрастните пациенти.



- Конюнктивит – отнася се към „честите“ (т.е., $\geq 1/100$ до $<1/10$) нежелани лекарствени реакции при педиатричната популация, докато при възрастните се причислява към „редките“ (т.е. $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$).
- Треморът и уртикарията се отнасят към „нечестите“ (т.е. $\geq 1/1\,000$ до $<1/100$) нежелани лекарствени реакции при педиатричната популация, докато при възрастни са „редки“ (т.е. $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$).

Общият профил на безопасност на рамиприл при педиатрични пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Мерки при предозиране

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 хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори, самостоятелно, АТС код: C09AA05.

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 артериалното налягане.

Сърдечна недостатъчност:

Като добавка към конвенционалната терапия с диуретици и изборно със сърдечни гликозиди, рамиприл показва ефективност при пациенти с функционален клас II-IV по New-York Heart Association. Лекарството има ползотворни ефекти върху сърдечната хемодинамика (намаляване на налягането при пълнене на лява и дясна камера, намаляване на общата периферна съдова резистентност, повишаване на изходящия сърдечен кръвоток и подобрен сърдечен индекс). Понижава също невроендокринната активация.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова протекция/нефропротекция:

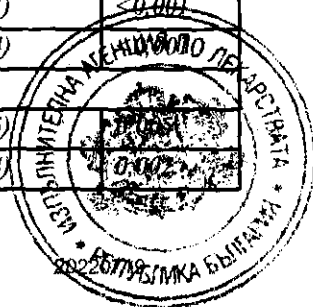
Проведено е превантивно, плацебо-контролирано проучване (HOPE - проучване), където рамиприл е добавян към стандартната терапия на повече от 9 200 пациента.

В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания след атеротромботични сърдечно-съдови заболявания (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инфаркт 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 инфаркт на миокарда, на сърдечно-съдова смърт и инфаркт, самостоятелно или в комбинация (първично комбинирани инциденти).

Основни резултати от HOPE – проучването

	Рамиприл	Плацебо	Относителен риск (95% доверителен интервал)	Р- стойност
	%	%		
Всички пациенти	n=4 645	N=4 652		
Първично комбинирани събития	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Инфаркт на миокарда</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Сърдечно-съдова смърт</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Инсулт</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i><0,001</i>
Вторични крайни точки				
<i>Смърт по всякакви причини</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,002</i>
<i>Необходимост от реваскуларизация</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>



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

Изпитването MICRO-HOPE изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти на поне 55-годишна възраст и по-възрастни (без горна граница на възрастта), като мнозинството са с диабет тип 2 (и поне един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертонии.

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], $p=0,027$.

Изпитването REIN е многоцентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване с паралелни групи, целящо оценяване на ефекта от лечението с рамиприл върху честотата на влошаване на степента на гломерулна филтрация (СГФ) при 352 пациенти с нормално артериално налягане или хипертонии (18-70-годишна възраст), страдащи от лека (т.е. средна екскреция на протеин в урина >1 и <3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥ 3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. И двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.

Основният анализ на пациентите с най-тежка протеинурия (частта от пациенти преждевременно отстранена, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че средната честота на влошаване на СГФ за месец е била по-ниска при рамиприл, отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) спрямо -0,88 (1,03) ml/min /месец, $p = 0,038$. Вътрегруповата разлика е била 0,34 [0,03-0,65] за месец, и около 4 ml/min/година; 23,1% от пациентите в групата на рамиприл достигат комбинираните вторични крайни точки на удвояване концентрацията на изходния серумен креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) спрямо 45,5% в групата на плацебо ($p = 0,02$).

Двойно блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС)

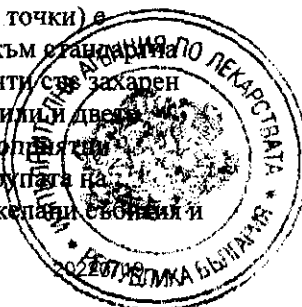
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 стандартната 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 нежелателни събития и



сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Вторична превенция след остър миокарден инфаркт

Изпитването AIRE включва повече от 2 000 пациенти с преходни/персистиращи клинични признаци на сърдечна недостатъчност след доказан миокарден инфаркт. Лечението с рамиприл е започнато 3 до 10 дни след острия миокарден инфаркт. Изпитването, показва че след средно време на проследяване от 15 месеца, смъртността при пациентите лекувани с рамиприл е била 16,9%, а при пациентите на плацебо -22,6%. Това означава несъмнено намаляване на смъртността с 5,7% и намаляване на относителния риск с 27% (95% CI [11-40%]).

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, всеки от пациентите получава ниска, средна или висока доза рамиприл, изчислени на килограм телесно тегло, така, че да се достигнат плазмените 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 първичния критерий - 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.

В края на 4-тата седмица този ефект не се наблюдава при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), включени в рандомизирано, двойно-сляпо проучване с повишаване на дозата. 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 незначителен ребаунд, но не и статистически значимо възвръщане към изходните стойности. В проучвания на рамиприл сред педиатричната популация не се наблюдава линеен дозов отговор.

5.2 Фармакокинетични свойства

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 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%.

Максимална 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%.

Биотрансформация

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, наситящо 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 рамиприл перорално не води до откриване на рамиприл и неговия метаболит в майчиното мляко. Въпреки това ефектът на няколко дози не е известен.

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 дневника на телесното 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 нивата 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 максимално препоръчаната при възрастни дневна доза от 10 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралното приложение на рамиприл 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 рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2; 2,5 и 8 mg/kg/дневно без увреждащи 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 рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) и по-късметовото при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

При много млади плъхове следи прилагане на еднократна доза рамиприл се наблюдава необратимо увреждане на бъбреците.



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинозно нишесте
Натриев стеарилфумарат
Жълт железен оксид (за таблетки от 5 mg)
Червен железен оксид (за таблетки от 5 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вивейс таблетки 5 mg по 10 или 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
По 3 блистера с по 10 броя таблетки в картонена кутия.
По 2 блистера с по 14 броя таблетки в картонена кутия.

Вивейс таблетки 10 mg по 7, 10 или 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
По 2 блистера с по 7 броя таблетки в картонена кутия.
По 4 блистера с по 7 броя таблетки в картонена кутия.
По 1 блистер с по 10 броя таблетки в картонена кутия.
По 3 блистера с по 10 броя таблетки в картонена кутия.
По 2 блистера с по 14 броя таблетки в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България



8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Вивейс 5 mg таблетки – рег. № 20050133

Вивейс 10 mg таблетки – рег. № 20050134

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

Дата на първо разрешаване: 08.05.2005 г.

Дата на последно подновяване: 16.04.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

