

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вивейс Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули
Vivace Duo 5 mg/5 mg hard capsules

Вивейс Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули
Vivace Duo 10 mg/5 mg hard capsules

Вивейс Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули
Vivace Duo 10 mg/10 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150266168169
Разрешение №	BG/MA/MP- /59776-78
Одобрение №	04-08-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вивейс Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и амлодипин безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Вивейс Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и амлодипин безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Вивейс Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и амлодипин безилат, еквивалентен на 10 mg амлодипин (*amlodipine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Вивейс Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер № 1; капаче: непрозрачно с розов цвят; тяло: непрозрачно с бял цвят. Съдържание на капсулите: бял или почти бял прах.

Вивейс Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер № 1, капаче: непрозрачно с тъмнорозов цвят; тяло: непрозрачно с бял цвят. Съдържание на капсулите: бял или почти бял прах.

Вивейс Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули: твърди желатинови капсули, размер № 1, капаче: непрозрачно с кафяв цвят; тяло: непрозрачно с бял цвят. Съдържание на капсулите: бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония при възрастни.

Вивейс Дуо е показан като заместителна терапия при пациенти с кръвно налягане, адекватно контролирано с рамиприл и амлодипин, приемани едновременно в същите дози, но като отделни лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Вивейс Дуо не трябва да се използва за първоначално лечение на хипертония. Дозата на всяка съставка трябва да се индивидуализира според профила на пациента и контрола на кръвното налягане.

Ако се изисква промяна на дозата, схемата на дозиране първо трябва да се определи индивидуално по отношение на отделните съставки рамиприл и амлодипин и след като веднъж се установи може да се премине към комбинацията Вивейс Дуо.

Препоръчителната доза е по една капсула дневно. Максималната дневна доза е една капсула от 10 mg/10 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

За да се установи оптималната начална доза и поддържащата доза за пациенти с бъбречно увреждане, дозата на пациентите трябва да бъде индивидуално титрирана по отношение на отделните компоненти амлодипин и рамиприл.

Рамиприл се диализира в ниска степен; лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след провеждане на хемодиализа.

Амлодипин не се диализира. Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, провеждащи диализа.

По време на лечение с Вивейс Дуо бъбречната функция и стойностите на серумния калий трябва да се мониторират. При влошаване на бъбречната функция, употребата на Вивейс Дуо трябва да се преустанови и да се замени с адекватно адаптираните отделни компоненти.

Чернодробно увреждане

Максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се препоръчва по-ниска първоначална доза и повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Вивейс Дуо при деца не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Начин на приложение

Тъй като храната не оказва влияние върху абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Вивейс Дуо може да се приема независимо от приема на храна. Препоръчително е Вивейс Дуо да се приема по едно и също време на деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към други АСЕ инхибитори (инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим), към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свързани с рамиприл

- Едновременната употреба на Вивейс Дуо 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 поради предхождащ ангиоедем вследствие на лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно зарядени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 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).

Свързани с амлодипин

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици, тъй като тези пациенти могат да имат хиповолемия и/или дефицит на соли. Бъбречната функция и серумният калий трябва да се проследяват.

Свързани 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 популации

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентки, планиращи да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти, изложени на особено висок риск от хипотония

- Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система

Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск от силно изразено понижаване на артериалното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради инхибиране на АСЕ, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приемат за първи път или при първоначално повишаване на дозата.



Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на артериалното налягане, например при:

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

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

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт
- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония

Началната фаза на лечението изисква специално лекарско наблюдение.

Пациенти в старческа възраст

Виж точка 4.2.

Хирургични интервенции

Препоръчително е лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, като рамиприл, да се прекрати един ден преди хирургичната процедура, когато е възможно.

Проследяване на бъбречната функция

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

Свръхчувствителност/Ангиедем

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

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

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



Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

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

Серумен калий

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с рамиприл е наблюдавана хиперкалиемия. Пациенти, изложени на риск от поява на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или със състояния, като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза.

АСЕ 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 или други активни вещества, повишаващи плазмения калий (напр. хепарин, 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 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).

Неутропения/агранулоцитоза

В редки случаи са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия; съобщавано е също и за потискане на костномозъчната функция. Препоръчва се проследяване на броя на бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. Почесто проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, и при такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематозус или склеродермия), и при всички, които са лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически различия

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

Кашлица

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

Свързани с амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин по време на хипертонични кризи не са установени.

Специални популации

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В проспективно, продължително плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на



калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от настъпване на бъдещи сърдечно-съдови инциденти и да повишат смъртността.

Пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с увредена чернодробна функция; не са определени препоръки относно дозировката. Поради това лечението с амлодипин трябва да започне с долната граница на дозовия диапазон, като е необходимо повишено внимание, както при първоначалното лечение, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се изисква бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение.

Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества:

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с рамиприл

Противопоказани комбинации

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).

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

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

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

Предпазни мерки при употреба

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

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с рамиприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр.



триметоприм и котримоксазол (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.

Такролимус

Възможно е да възникне хиперкалиемия; поради това е необходимо стриктно проследяване на серумния калий.

Циклоспорин

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

Хепарин

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

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат артериалното налягане (напр. нитрати, трициклични 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 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 АСЕ 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.

Нестерондни 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 засили калиемията.

Свързани с амлодипин

Ефект на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на СYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на СYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничното значение на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-силно изразено при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

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: При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти може да се увеличи бионаличността, което води до повишен хипотензивен ефект.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летални камерни фибрилации и сърдечносъдов колапс, свързани с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и на дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, податливи към малигнена хипертермия и при овладяването на малигнена хипертермия.

Такролимус: 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.

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

Антихипертензивният ефект на амлодипин засилва хипотензивния ефект на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

В клинични изследвания за лекарствени взаимодействия, амлодипин не оказва влияние върху фармакокинетиката на atorvastatin, digoxin, warfarin или cyclosporin.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. При пациентите на терапия с амлодипин е необходимо дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти на този комбиниран продукт върху бременността и кърменето:

Вивейс Дуо не се препоръчва за употреба по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността.

Вивейс Дуо не се препоръчва за употреба по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с Вивейс Дуо, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Бременност

Свързано с рамиприл

Вивейс Дуо не се препоръчва за употреба по време на първия триместър на бременността (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; все пак слабо повишаване на риска не може да бъде изключено. Пациентки, планиращи бременност,



трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При експозиция на АСЕ инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Свързано с амлодипин

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания върху животни след прилагане на високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употреба по време на бременност се препоръчва само когато не съществува по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване е с по-висок риск за майката и плода.

Кърмене

Свързано с рамиприл

Рамиприл не се препоръчва за употреба, тъй като няма достатъчно информация относно употребата му по време на кърмене (вж. точка 5.2) и е за предпочитане алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Свързано с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати терапията с амлодипин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали са наблюдавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозонидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване върху плъхове, са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вивейс Дуо 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 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. 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 хипотонията. Сериозните нежелани лекарствени реакции са изследвани



миокарден инфаркт, ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

По време на лечение с амлодипин най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са: сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, болка в областта на корема, гадене, оток на глезените, едем и умора.

Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната конвенция: 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).

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

Системо-органични класове	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Намален брой бели кръвни клетки (вкл. неутропения или агранулоцитоза), намален брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити	
	Много редки		Левкопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костномозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система	Много редки		Алергични реакции
	С неизвестна честота	Анафилактични или анафлактоидни реакции, увеличени антинуклеарни антитела	
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишено ниво на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, намален апетит	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Намалено ниво на натрий в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушения на съня, вкл. сомнолентност	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Обърканост



Системо-органични класове	Честота	Рамиприл	Амлодипин
	С неизвестна честота	Нарушение на вниманието	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност	Сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Вертиго, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Хипертония, Периферна невропатия
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, увредени психомоторни умения, чувство на парене, паросмия	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни увреждания, вкл. замъглено зрение	Зрителни увреждания (вкл. диплопия)
	Редки	Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Тинитус
	Редки	Увреден слух, тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Миокардна исхемия, вкл. стенокардия или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен оток	
	Много редки		Миокарден инфаркт, аритмия, (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Стеноза на съдовете, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	Феномен на Рейно	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна, дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	Нечести	Бронхоспазъм, вкл. обострена астма, назална конгестия	Диспнея, ринит



Системо-органични класове	Честота	Рамиприл	Амлодипин
	Много редки		Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, абдоминален дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Абдоминална болка, гадене
	Нечести	Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани изключително рядко с АСЕ-инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата	Повръщане, диспепсия, променена чревна перисталтика (включително диария и запек), сухота в устата
	Редки	Глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими и/или повишен конюгиран билирубин	
	Редки	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, жълтеница, повишение на чернодробните ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (фатален изход е наблюдаван изключително рядко)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив по-специално макулопапулозен	
	Нечести	Ангиоедем; изключително рядко обструкцията на дихателните пътища вследствие на ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема



Системо-органични класове	Честота	Рамиприл	Амлодипин
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	
	Много редки	Реакция на фоточувствителност	Ангиедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, оток на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, влошаване на псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигиодна или лихеноидна екзантема или енантема, алопеция	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Оток на глезените
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, увеличена диуреза, влошаване на вече съществуваща протеинурия, повишена кръвна урея, повишен креатинин в кръвта	Нарушения на микцията, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна импотентност, намалено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, умора	Оток, умора
	Нечести	Пирексия	Болка в гърдите, астения, болка, физическо неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Повишаване на теллото, намаляване на теллото

*в повечето случаи с холестаза

Педиатрична популация



Безопасността от приложението на рамиприл е наблюдавана по време на 2 клинични проучвания при 325 деца и юноши на възраст 2-16 години. 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:

- Тахикардия, запушен нос и ринит при педиатричната популация са "чести" (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$) и "нечести" (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$) в популацията на възрастните пациенти.
- Конюнктивитът при педиатричната популация е "чест" (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$), докато при популацията възрастни е "рядък" (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$).
- Тремор и уртикария при педиатричната популация са "нечести" (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), докато в популацията на възрастните пациенти са "редки" (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$).

Като цяло профилът 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

Свързано с 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 и 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 или ангиотензин II (ангиотензинамид) агонисти. Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

Свързано с амлодипин

Опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране може да предизвика ексцесивна периферна вазодилатация и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и потенциално пролонгирана 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, предизвикана от предозиране с амлодипин, изисква активна поддържаща сърдечно-съдова терапия, включително често мониториране на сърдечната и респираторна дейност, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и количеството отделена урина.

Приложението на вазоконстриктор може да бъде от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма контраиндикации за неговото приложение. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да спомогне 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 10 mg амлодипин 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: инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим и блокер на калциевите канали, АТС код: C09 BB07

Рамиприл

Механизъм на действие

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

Тъй като ангиотензин II стимулира също 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) 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. Обикновено няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. При повечето пациенти началото на антихипертензивното действие при еднократна 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 артериалното 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 9 200 пациента. В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания след атеротромботични сърдечно-съдови заболявания (анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт или периферна съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишени стойности на общия холестерол, ниски стойности на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене).



Проучването показва, че рамиприл статистически значимо 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=4 645	N=4 652		
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 реваскуларизация	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 3 577 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], $p=0,027$.

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

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията.

Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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



ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с 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 клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония) на възраст 6-16 години, всеки от пациентите получава ниска, средна или висока доза рамиприл, изчислени на килограм телесно тегло, така, че да се достигнат плазмени концентрации на рамиприлат, които се получават при възрастни след прилагане на дози от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg. В края на 4-тата седмица резултатите показват, че по отношение на крайната цел за понижаване на систоличното артериално налягане рамиприл е неефективен, но когато се прилага в най-високата доза понижаване диастолното артериално налягане. При деца с доказана хипертония след прилагане на средна и висока доза рамиприл се наблюдава статистически значимо понижаване на стойностите на систолното и диастолното артериално налягане.

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

Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциеви йони от дихидропиридиновата група (бавен блокер на калциевите канали или калциев антагонист) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм чрез който той облекчава стенокардната болка не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване чрез следните два механизма:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и така редуцира общата периферна резистентност (следнатоварването), срещу която работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване в работата на сърцето редуцира енергийната консумация от миокарда и неговите кислородни нужди.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също така дилатация на големите коронарни артерии и на коронарните артериоли, както в исхемичните, така и в неисхемичните зони. Тази дилатация повишава доставянето на кислород в миокарда при пациенти с коронарен артериоспазм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, еднократно дневно приложение осигурява клинично сигнификантно намаляване на артериалното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, в продължение на интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие рязката хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.



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

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни за възможна или налична исхемична болест, на постоянна терапия с АСЕ инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, не е установило повлияване на общата сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин е асоцииран с повишена честота на съобщения за белодробен оток.

Клинично проучване за лечение и превенция на сърдечни пристъпи (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване, оценяващо заболяемостта и смъртността, наречено ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), което сравнява по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (АСЕ-инхибитор), като терапия от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при пациенти с лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително: предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или друго установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия (диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%)), тютюнопушене понастоящем (21,9%). Първичната крайна цел е съставна от фатална исхемична болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичната крайна цел между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p = 0,65. Сред вторичните крайни цели, инцидентите на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна цел) са статистически значимо по-високи в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p < 0,001). Въпреки това, не се наблюдава статистически значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Педиатрична популация (6-годишна възраст и по-големи)

В проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години с преобладаваща вторична хипертония, при сравняване на амлодипин, приложен в дози от 2,5 mg и 5,0 mg, спрямо плацебо, е установено, че и двете дози намаляват значително повече систоличното артериално налягане, отколкото плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Не са изследвани дългосрочните ефекти на амлодипин по отношение на растежа, пубертета и общото развитие. Дългосрочната ефикасност на терапията с амлодипин в детството за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не е установена.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с рамиприл/амлодипин във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



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 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 прием на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни на лечение.

Разпределение

Свързването на рамиприл с плазмените протеини 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, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации. След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат. Еднократна перорална доза рамиприл води до стойности на рамиприл и неговите метаболити в кърмата под прага на определяне. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с увредена 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 увредена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено, поради намалена активност на чернодробните естерази и плазмените концентрации на рамиприл при тези пациенти са повишени. Максималните концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

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 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 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 максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg при възрастни.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални концентрации в кръвта между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Употреба при чернодробно увреждане

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробни нарушения са много ограничени. При пациенти с чернодробна недостатъчност клирънсът на амлодипин е понижен, което води до удължен полуживот и повишени стойности на AUC с приблизително 40-60%.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за изследваната възрастова група пациенти.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст 6-12 години и 28 на възраст 13-17 години), всеки от които получава амлодипин между 1,25 и 20 mg, прилаган еднократно или двукратно дневно. При деца на 6-12 години и при юноши на 13-17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/hg при юноши и 16,4 и 21,3 l/hg девойки. Установена е висока интериндивидуална вариабилност в експозицията. Съобщаваните данни при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамиприл

Установено е, че пероралното приложение на рамиприл не предизвиква остра токсичност при гризачи и кучета.



Проучвания, включващи продължително перорално приложение са били провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Индикации за промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида.

При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юктагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg дневно без данни за увреждащи ефекти. Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства. Фертилитетът не е увреден нито при мъжки, нито при женски плъхове. Прилагането на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи. Разширено изследване за мутагенност, чрез използване на няколко системи за изследване, не показва, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства. При много млади плъхове следи прилагане на еднократна доза рамиприл се наблюдава необратимо увреждане на бъбреците.

Свързани с амлодипин

Репродуктивна токсичност

При репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки с приложение на дози 50 пъти по-високи от максималната препоръчвана при хора, изчислена 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 от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/m²).

В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени на база mg/kg, се установяват понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и на тестостерона в плазмата, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

При плъхове и мишки, лекувани с амлодипин, поставян в храната в продължение на 2 години с концентрации, изчислени да осигуряват дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки подобни на и за плъхове двукратно над максималните препоръчвани клинични дози от 10 mg въз основа на mg/m²) са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват ефекти, свързани с лекарствения продукт на генно или хромозомно ниво.

*при тегло на пациента 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Целулоза, микрокристална
Калциев хидроген фосфат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев стеарил фумарат



Обвивка на капсулата (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Обвивка на капсулата (10 mg /10 mg)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

РА/Алуминий/PVC/Алуминиеви блистери.

Видове опаковки: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вивейс Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули – рег. № 20150266

Вивейс Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули - рег. № 20150268

Вивейс Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули - рег. № 20150269



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

Дата на първо разрешаване: 06.08.2015 г.

Дата на последно подновяване: 09.11.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.06.2022

