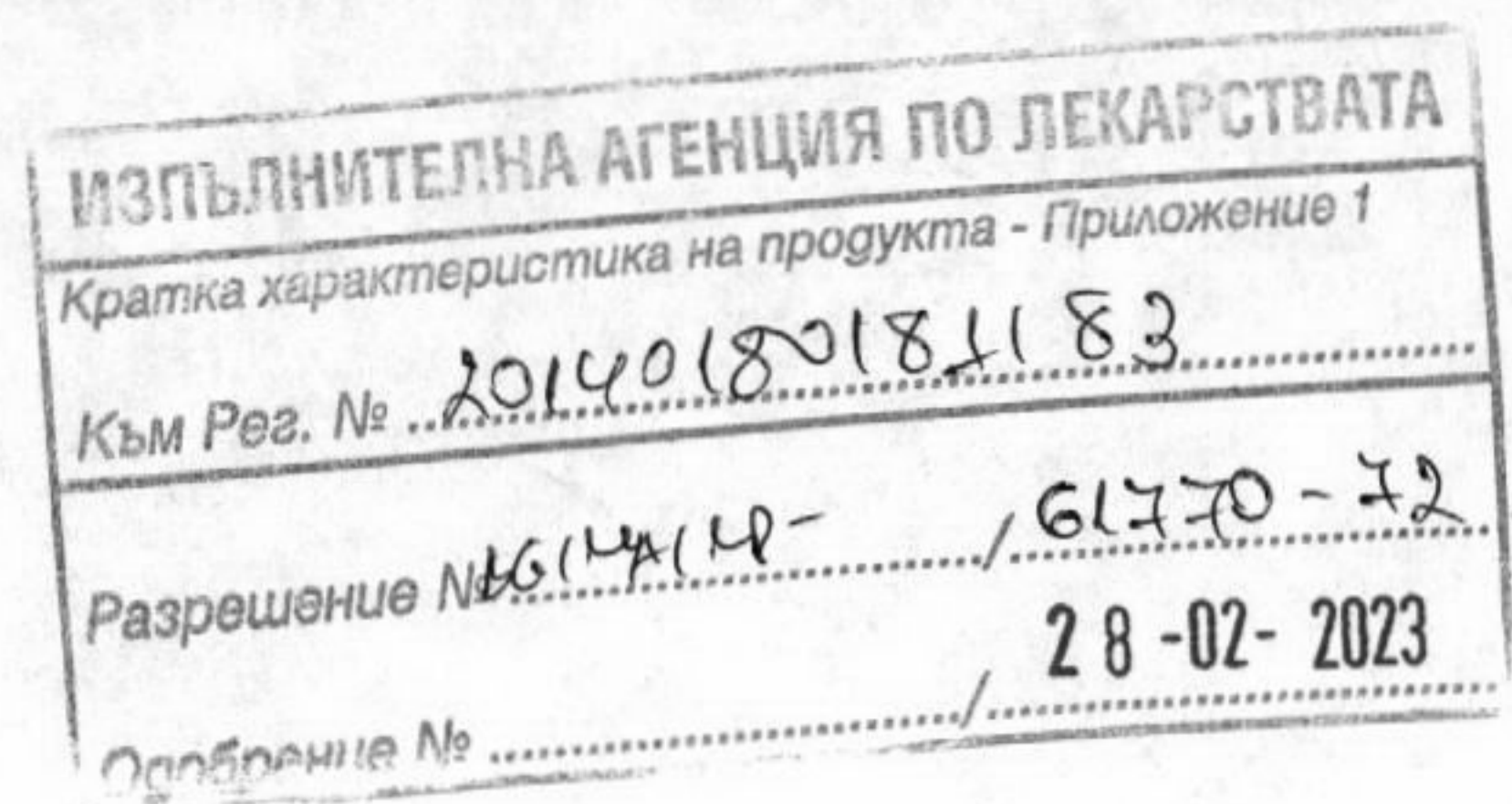


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Импактин Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули
Импактин Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули
Импактин Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули

Impactin Duo 5 mg/5 mg capsules, hard
Impactin Duo 10 mg/5 mg capsules, hard
Impactin Duo 10 mg/10 mg capsules, hard



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния състав на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Импактин Дуо 5 mg/5 mg твърди желатинови капсули, приблизително 19 mm дълги, с непрозрачно капаче в розов цвят и непрозрачно бяло тяло. Съдържание на капсулата: бял или почти бял прах.
Импактин Дуо 10 mg/5 mg твърди желатинови капсули, приблизително 19 mm дълги, с непрозрачно капаче в тъмно розов цвят и непрозрачно бяло тяло. Съдържание на капсулата: бял или почти бял прах.
Импактин Дуо 10 mg/10 mg твърди желатинови капсули, приблизително 19 mm дълги, с непрозрачно капаче в кафяв цвят и непрозрачно бяло тяло. Съдържание на капсулата: бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония при възрастни.

Импактин Дуо е показан като заместителна терапия при болни с кръвно налягане, адекватно контролирано с амлодипин и рамиприл, дадени едновременно в същите дози, но под формата на отделни лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Импактин Дуо не трябва да се използва за първоначално лечение на хипертонията. Дозата за всяка съставка трябва да се индивидуализира в съответствие с профила на пациента и контрола на кръвното налягане.

Ако се налага корекция в дозировката, дозовият режим трябва да се определи индивидуално, първо по отношение на отделните съставки – рамиприл и амлодипин и въз основа на така установения режим се избира съответната фиксирана комбинация на Импактин Дуо.



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

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

За да се намери оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с нарушена бъбречна функция, дозата на всеки пациент трябва да се коригира индивидуално, чрез отделно титриране на дозите на амлодипин и рамиприл.

Рамиприл се отделя слабо при диализа и затова трябва да се прилага няколко часа след извършване на диализа.

Амлодипин не се отделя чрез диализа и затова трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на диализа.

По време на лечението с Импактин Дуо трябва да се мониторира бъбречната функция и нивото на калий в серума. В случай на влошаване на бъбречната функция, прилагането на Импактин Дуо трябва да се прекъсне и да се замени с отделните съставки на комбинацията в съответно коригирани дози.

Пациенти с чернодробно увреждане

Максимална дневна доза от 2,5 mg рамиприл.

Пациенти в старческа възраст

Началната доза трябва да бъде ниска при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Импактин Дуо не е установена при деца. Понастоящем достъпните данни са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но няма препоръки за дозировка.

Начин на приложение

Препоръчва се Импактин Дуо да се приема ежедневно, по едно и също време. Тъй като храната не повлиява абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Импактин Дуо може да се приема независимо от храненето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към рамиприл, амлодипин, други ACE (ангиотензин конвертиращи ензими) - инхибитори, дихидропиридинови деривати, или към някои от помощните вещества, описани в точка 6.1.

Свързани с рамиприл:

- Рамиприл не трябва да се използва с алискирен-съдържащи лекарствени продукти при пациенти с диабет или с умерено до тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²), виж точки 4.5 и 5.1.
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Рамиприл/амлодипинов безилат не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или във връзка с предхождащ ангиоедем причинен от ACE-инхибитори или антагонисти на ангиотензин II рецепторите).
- Екстракорпорално лечение, при което има контакт на кръвта с електронегативно заредени повърхности (виж точка 4.5).
- Значителна двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия при едностранно функциониращ бъбрек.
- Бременност във втори или трети триместър (виж точка 4.4 и 4.6).
- Хипотензия или нестабилна хемодинамика.



Свързани с амлодипин:

- Тежка хипотензия.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които са лекувани едновременно с диуретици, тъй като тези пациенти могат да бъдат с хиповолемия и/или солеви дефицит. Бъбречната функция и серумният калий трябва да се следят.

Свързани с рамиприл

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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:

Приемът на АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират забременяване, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитори не се счита от съществено значение. При установяване на бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (виж точка 4.3 и 4.6).

Пациенти, изложени на особено висок риск от хипотензия

- Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система.

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

Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата трябва да се очаква и медицинско наблюдение, в т.ч. проследяване на кръвното налягане, е необходимо например при:

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



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

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.

- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония. В началната фаза на лечение е необходимо специално лекарско наблюдение.

Пациенти в старческа възраст

Виж точка 4.2.

Хирургична интервенция

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

Проследяване на бъбречната функция

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

Ангиоедем

Случаи на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) са съобщавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително рамиприл (виж точка 4.8). При възникване на ангиоедем, приемът на рамиприл трябва да бъде прекратен. Своевременно трябва да се предприеме лечение по спешност. Пациентът трябва да бъде под наблюдение най-малко 12-24 часа и да бъде изписан след отзвучаване на всички симптоми. Има съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, вкл. рамиприл (виж точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане).

Съпътстващата употреба на АСЕ-инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с рамиприл/амлодипинов безилат 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 ангиоедем (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 при десенсибилизация

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

Серумен калий

АСЕ-инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция или пациенти в състояние на дехидратация, или остра сърдечна недостатъчност, или метаболитна ацидоза, и/или при пациенти на възраст над 70 години, с



неконтролиран захарен диабет, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, са наблюдавани в редки случаи, като има и съобщения за костно-мозъчна депресия. Препоръчва се проследяване броя на белите кръвни клетки за установяване на евентуална левкопения. По-често наблюдение е желателно в началната фаза на лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция; пациенти, страдащи от колагеново заболяване (напр. лупус еритематозус или склеродерма); както и при всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и т.4.8).

Етнически разлики

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

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употреба на АСЕ-инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, продължителна и изчезва след прекратяване на лечението. При поставяне на диференциална диагноза за кашлицата трябва да се има предвид възможността да се касае за кашлица, предизвикана от АСЕ-инхибитори.

Свързани с амлодипин

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

Специални популации

Пациенти със сърдечна недостатъчност

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

Пациенти с увредена чернодробна функция

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

Пациенти в старческа възраст

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



Свързани с помощно вещество

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, 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

Лекарствени продукти, повишаващи риска от ангиоедем:
съпътстващата употреба на АСЕ-инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Екстракорпорално лечение, при което има контакт на кръвта с електронегативно заредени повърхности, като 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 (виж точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или антихипертензивно средство от различен клас.

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 ангиотензин II-антагонисти, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол). Известно е, 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.

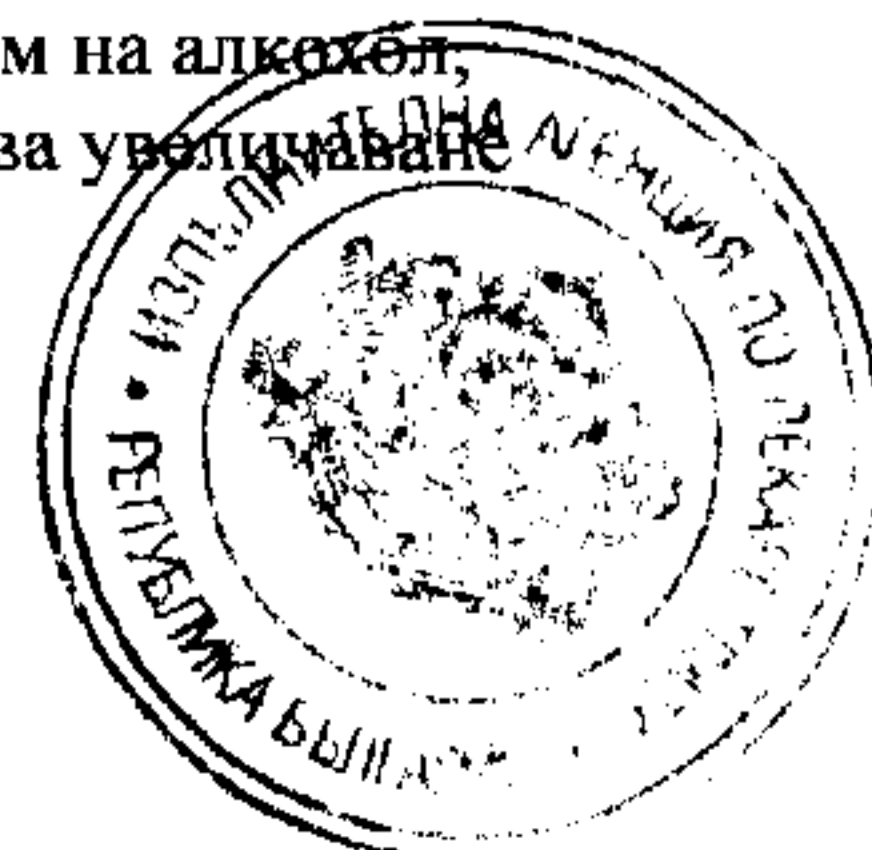
Циклоспорин и такролимус:

При съпътстваща употреба на АСЕ-инхибитори с циклоспорин и такролимус 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 кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксозин, празозин, тамсулозин, теразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотензия (виж точка 4.2 за диуретици).



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

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

Противодиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Поради това се препоръчва проследяване на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

Рацекадотрил, mTOR-инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин: съпътстващата употреба на АСЕ-инхибитори с рацекадотрил, mTOR-инхибитори и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4). При започване на лечение се изисква повишено внимание.

Свързани с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на СYP3 A4: Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично мониториране и корекция на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на СYP3A4. 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 СYP3A4: При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 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 СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

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

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти



Антихипертензивното действие на амлодипин засилва понижаващото действие върху кръвното налягане на други лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

Такролимус: Съществува риск от повишаване нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага с амлодипин. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква наблюдаване нивата на такролимус в кръвта и коригиране дозата на такролимус, когато е необходимо.

mTOR-инхибитори (инхибитори на таргета за Рапамицин): инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременно използване на mTOR инхибитори амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други групи пациенти, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където са наблюдавани различни повишения на най-ниската концентрация (средно 0% - 40%) на циклоспорин. Трябва да се обърне внимание на наблюдаването на циклоспориновите нива при пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се коригира според необходимостта.

Симвастатин: Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин предизвиква 77% повишение в експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното му приложение. Това налага ограничаване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациенти, приемащи амлодипин.

При проучванията на клиничните взаимодействия амлодипин не влияе върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в тази комбинация, Импактин Дуо не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността.

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

Бременност

Свързани с рамиприл

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

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

Известно е, че терапията с ACE-инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж също



точка 5.3). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор през втория или третия триместър на бременността, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследявани за наличие на хипотензия, олигурия и хиперкалиемия (виж точка 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин

Не е установена безопасността на амлодипин при бременни жени.

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

Приложение по време на бременност се препоръчва само, когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Свързани с рамиприл

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

Свързани 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. Решението за продължаване/спиране на кърменето или за продължаване/спиране на лечението с амлодипин трябва да се вземе след преценка на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с амлодипин за майката.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Импактин Дуо може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижено артериално налягане като замаяване, главоболие, умора) могат да влошат способността за концентрация и реакция, което представлява риск в ситуации, при които тези способности са особено важни (управление на превозно средство или машини). Това може да се случи особено в началото на лечението или при преминаване от други лекарства. Особено внимание се препоръчва при започване на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприла включва персистираща суха кашлица и реакции, дължащи се на хипотонията. Сериозните нежелани реакции включват инсулт, миокарден инфаркт, ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречни и чернодробни нарушения, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Най-честите съобщавани нежелани реакции по време на лечение с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, абдоминални болки, гадене, оток на глезените, оток и умора.

Нежеланите реакции по честота се определят по следната общоприета 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 се направи оценка).

По време на независимо лечение с рамиприл и амлодипин са наблюдавани следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижение на белите кръвни клетки (в т.ч. неутропения или аганулоцитоза), понижаване на червените кръвни клетки, понижение на хемоглобина, понижение броя на тромбоцитите	
	Много редки		Левкопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костно-мозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система	Много редки		Алергични реакции
	С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции, увеличени антинуклеарни антитела	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишено ниво на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, понижен апетит	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижено ниво на натрий в кръвта	
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, в т.ч. сънливост	Безсъние, промени в настроението (в т.ч. тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Обърканост
	С неизвестна честота	Нарушена концентрация	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяване	Сънливост, замаяване, главоболие (особено в началото на лечението)



	Нечести	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, в т.ч. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушение на психомоторните функции, усещане за парене, паросмия	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения, в т.ч. замъглено зрение	Зрително нарушение (в т.ч. диплопия)
	Редки	Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Шум в ушите
	Редки	Слухови нарушения, шум в ушите	
Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Миокардна исхемия, в т.ч. стенокардия или инфаркт на миокарда, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен оток	
	Много редки		Инфаркт на миокарда, аритмия (в т.ч. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждеене)
Съдови нарушения	Чести	Хипотензия, ортостатична хипотония, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Съдова стеноза, хипоperfузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	Феномен на Рейно	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна, дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	Нечести	Бронхоспазъм, в т.ч. обострена астма, назална конгестия	Диспнея, ринит
	Много редки		Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, дискомфорт в областта на корема, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Болка в корема, гадене



	Нечести	Панкреатит (в изключително редки случаи е съобщавано за фатален изход при прием на АСЕ-инхибитори), повишени панкреасни ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горната част на корема, в т.ч. гастрит, констипация, сухота в устата	Повръщане, диспепсия, промяна в изхожданията (в т.ч. диария и констипация), сухота в устата
	Редки	Глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими и/или директен билирубин	
	Редки	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (с фатален изход в изключително редки случаи)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, по-специално макулопапуларен	
	Нечести	Ангиоедем; в изключително редки случаи блокирането на въздухоносните пътища от ангиоедем може да причини фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алопеция, пурпура, депигментация на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	
	Много редки	Реакция на фоточувствителност	Ангиоедем, 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, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или анантем, алопеция	Токсична епидермална некролиза



Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Оток на глезена
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, мускулни спазми, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, в т.ч. остра бъбречна недостатъчност, повишено количество отделена урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Нарушено уриниране, ноктурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, умора	Оток, умора
	Нечести	Пирексия	Болка в гърдите, астения, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Повишение или понижение на телото

***В повечето случаи с холестаза**

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Свързани с Рамиприл

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

Свързано с амлодипин

Опитът по отношение на предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Въз основа на наличните данни се предполага, че сериозно предозиране с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно до рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално удължена системна хипотензия, 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 хипотензия, поради предозиране на амлодипин, изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата.

Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка може да бъде от полза в някои случаи. При здрави доброволци при прием на активен въглен до 2 часа след приложение на амлодипин 10 mg се наблюдава намаление на абсорбцията на амлодипин. Няма вероятност диализата да бъде от полза поради силното свързване на амлодипин с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE (ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитори и блокери на калциевите канали, АТС код: C09BB07

Рамиприл

Механизъм на действие

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилататор 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) пациенти с хипертония (обикновено популация с хипертония с нисък ренин), отколкото при другите 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 на приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен „ребаунд“ ефект на повишаване на кръвното налягане.



Клинична ефективност и безопасност

Сърдечносъдова превенция

В едно превантивно, плацебо контролирано проучване (НОРЕ), проведено при 9 200 пациенти, към стандартната терапия е добавен рамиприл. В това проучване са включени болни с повишен риск от сърдечносъдови заболявания или след атеротромботична сърдечносъдова болест (анамнеза за коронарна сърдечна болест, инсулт или периферна съдова болест), или диабет с най-малко един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишен общ холестерол, ниско ниво на HDL-C или пушене на цигари).

Проучването е показало, че рамиприл статистически достоверно намалява честотата на миокарден инфаркт, смърт от сърдечносъдови причини и инсулт, самостоятелни или в комбинация.

Таблица 1. Клинично проучване НОРЕ: Главни резултати				
	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен интервал)	P-стойност
Всички пациенти	n=4,645	n=4,652		
Първични комбинирани събития	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 кардиоваскуларни 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 точки				
Смърт от друга причина	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Нужда от ревакуларизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация за нестабилна ангина	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-НОРЕ, предварително определено подпроучване от НОРЕ, изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата лекарствена терапия срещу плацебо при 3577 пациенти на възраст ≥ 55 (без горна граница на възрастта), предимно с диабет тип 2 (и поне още един СС рисков фактор), с нормално кръвно налягане или хипертония.

Първоначалният анализ показва, че 117 (6,5%) приемали рамиприл и 149 (8,4%) на плацебо са развили изявена нефропатия, което съответства на RRR 24%, 95% ДИ [3-40], $p = 0.027$.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите 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 АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints -

Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата 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 едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично проучване, включващо 244 деца с хипертония (73% първична хипертония), на възраст 6 до 16 години, получаващи ниска, средна или висока доза рамиприл за достигане на плазмени концентрации на рамиприл, съответстващи на доза при възрастни, варираща от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg в зависимост от телесното тегло. В края на 4-тата седмица рамиприл е бил неефективен в крайната точка за понижаване на систолното кръвно налягане, но е понижавал диастолното кръвно налягане само при най-високата доза. Средната и високата доза рамиприл са показали значимо намаляване на систолно и диастолно кръвно налягане при деца с доказана хипертония.

Такъв ефект не е наблюдаван в едно 4 седмично рандомизирано, двойно сляпо, с повишаване на дозата проучване при 218 деца на възраст 6 до 16 години (75% първична хипертония), при които диастолното и систолно налягане са показали умерен "ребаунд ефект", но без статистически достоверно възвръщане до изходното ниво във всички три изпитвани дозови нива: ниска доза (0,625 – 2,5 mg), средна доза (2,5 – 10 mg) и висока доза (5 – 20 mg) рамиприл в зависимост от теглото. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при проучената детска популация.

Амлодипин

Механизъм на действие

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

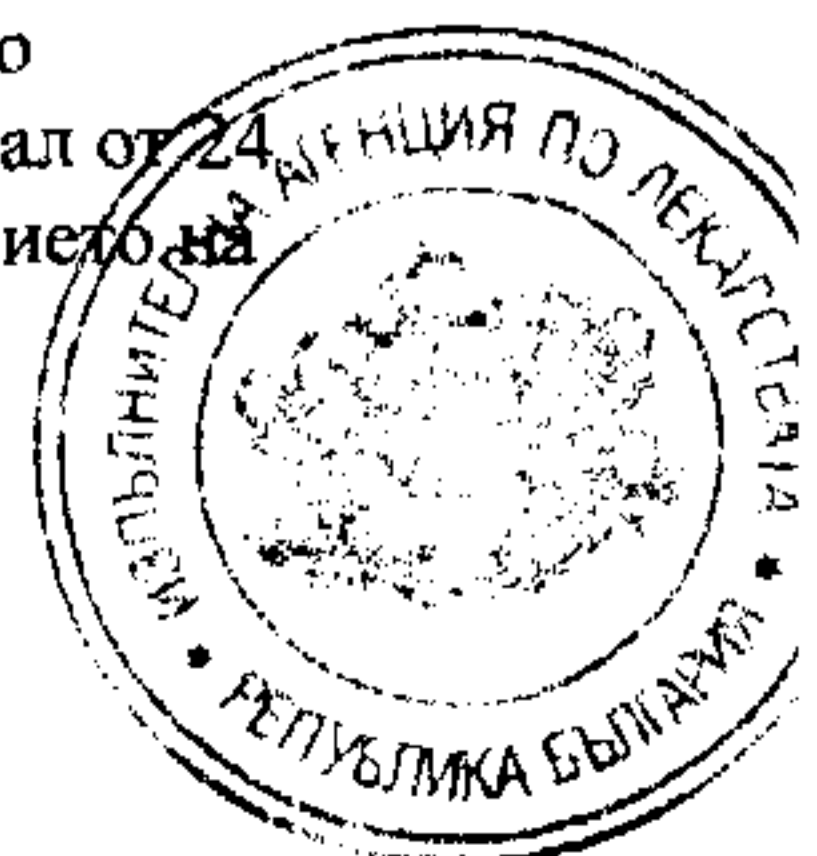
Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

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

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

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

Приложението на амлодипин не се свързва с нежелани метаболитни ефекти или промяна в плазменото ниво на липидите и е подходящо при пациенти с астма, диабет и подагра.



Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

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

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

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване - Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT), за сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5 - 10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10 - 40 mg дневно (АСЕ-инхибитор), като терапии от първа линия, спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5 - 25 mg дневно, при лека до умерена хипертония.

Общо 33357 пациенти с хипертония, на възраст над 55 години, са били рандомизирани и проследени в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за ИБС, включително предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирана друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене в настоящия момент (21,9%).

Първичната крайна точка е съчетание от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98, 95% ДИ (0,90-1,07) p=0.65. Сред вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0.001). Все пак, няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0.20.

Приложение при деца (на възраст 6 и повече години)

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

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Импактин Дуо във всички подгрупи на педиатричната популация (виж 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: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на установените концентрации в урината степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат единствения активен метаболит на рамиприл, се достига 2-4 часа след приема на рамиприл.



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

Разпределение

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

Метаболизъм

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

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазен начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации. След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5 - 10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25 - 2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат. Еднократна перорална доза от 10 mg рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (виж 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 (виж 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

При единична орална доза от 10 mg на рамиприл последният не се открива в кърмата. Все пак ефектът от многократно приложение е неизвестен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 деца с повишено кръвно налягане на възраст 2-16 години, с тегло ≥ 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл бързо и в голяма степен се метаболизира до рамиприлат. Максималната плазмена концентрация на рамиприлат се достига след 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат във висока степен съответства на логаритъма на телесното тегло ($p < 0.01$), както и на дозата ($p < 0.001$). Клирънсът и обема на разпределение е повишен с повишаване на възрастта за всяка група, лекувана със съответна доза. Дозата от 0,05 mg/kg при деца достига ниво на експозиция, сравнима с това при възрастни, лекувани с рамиприл 5 mg. Доза от 0,2 mg/kg при деца предизвиква нива на експозиция по-високи от максималната препоръчвана доза от 10 mg на ден при възрастни.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини: След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Определено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.



Биотрансформация/елиминиране

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

Употреба при чернодробно нарушение

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

Употреба при пациенти в старческа възраст

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

Употреба при деца

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани веднъж или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,41 L/час при момчета и 16,4 и 21,3 L/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамиприл

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

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

Проучвания за репродуктивна токсичност, проведени при плъхове, зайци и маймуни, не установяват никакви тератогенни свойства.

Няма нарушение на фертилитета при мъжките и при женските плъхове. Приложението на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и през периода на кърмене при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи е предизвикало необратимо бъбречно увреждане (разширение на бъбречното легенче) при новородените животни.

Обширно изследване за мутагенност, при което се използват различни тестови системи, не установява признаци за мутагенни или генотоксични свойства на рамиприл.

Необратими бъбречни увреждания са наблюдавани при много млади плъхове, третирани с единични дози рамиприл.

Свързани с амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози



приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

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

Карциногенеза, мутагенеза

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

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти на генно и хромозомно ниво.

*Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Нишесте прежелатинизирано
Нишесте прежелатинизирано с ниска влажност
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев стеарилфумарат

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

Червен железен оксид (E 172)
Титанов диоксид (E 171)
Желатин

Обвивка на капсулата (10 mg/10 mg)

Жълт железен оксид (E 172)
Черен железен оксид (E 172)
Червен железен оксид (E 172)
Титанов диоксид (E 171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 30 °С.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PA/Aluminium/PVC/Aluminium фолио в опаковки от 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16,
1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Импактин Дуо 5 mg/5 mg твърди капсули с рег. № 20140180
Импактин Дуо 10 mg/5 mg твърди капсули с рег. № 20140181
Импактин Дуо 10 mg/10 mg твърди капсули с рег. № 20140183

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

Дата на първо разрешаване: 17.06.2014

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 21.02.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2022

