

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амлопин ДУО 5 mg/5 mg капсули, твърди
Amlopin DUO 5 mg/5 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg рамиприл (ramipril), 5 mg амлодипин (amlodipine) (под формата на 6,95 mg амлодипинов безилат) в една твърда капсула.

Помощни вещества с известно действие: съдържа 0,048 mg алура червено АС (E129) във всяка твърда капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Без маркировка, самозатварящи се, тип "Coni Snap", размер 3, твърди желатинови капсули, с непрозрачно тяло в цвят аметист и непрозрачно капаче в цвят аметист, пълни с бял или почти бял гранулиран прах, без мирис или почти без мирис, без механични примеси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амлопин ДУО е показан за лечение на хипертония като заместителна терапия при пациенти, които са адекватно контролирани с отделните продукти, прилагани едновременно в същите дози, както е в комбинацията, но под формата на отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една капсула.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начално лечение.

Ако е необходимо да се коригира дозата, което може да бъде направено само с отделните компоненти и след установяване на подходящите дози, е възможно преминаването към новите, фиксирани дози на комбинацията Амлопин ДУО.

Специални популации

Пациенти лекувани с диуретици

При пациенти, лекувани с диуретици, се изисква повишено внимание, тъй като при тях възможен дефицит на течности и/или соли. Необходимо е проследяване на бъбречната функция и нивата на калий в серума.

Чернодробно увреждане

| |
|---|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА |
| Кратка характеристика на продукт - Приложение 1 |
| Към Рег. № 20120330 |
| Разрешение № ВГ/МВ/МБ-72584 |
| Одобрение № 24-08-2018 |



При пациенти с чернодробно увреждане, лечение с *рамиприл* трябва да се предприема само при непосредствено лекарско наблюдение и при максимална дневна доза от 2,5 mg *рамиприл*. Амлопин ДУО се препоръчва само за пациенти, които са преминали към прием на 2,5 mg *рамиприл* като оптимална поддържаща доза след титриране на дозата *рамиприл*. В случай на чернодробно увреждане може да има удължено елиминиране на *амлодипин*. Въпреки че не са установени точни препоръчителни дози за *амлодипин*, при тези пациенти е необходимо лекарствения продукт да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

За да се установи оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с бъбречно увреждане, дозата на всеки пациент трябва да се коригира индивидуално, чрез отделно титриране на дозите на *рамиприл* и *амлодипин* (за повече подробности вижте КХП на всеки от продуктите).

При пациенти с бъбречно увреждане дневната доза *рамиприл* трябва да се определя въз основа на креатининовия клирънс.

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

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата на *амлодипин*. Амлодипин не се отделя чрез диализа. Амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на диализа (вж. точка 4.4).

По време на лечението с Амлопин ДУО трябва да се проследява бъбречната функция и нивото на калий в серума. В случай на влошаване на бъбречната функция, приложението на Амлопин ДУО трябва да се прекрати и отделните компоненти на комбинацията да се прилагат в адекватно коригираните дози.

Старческа възраст

Началната доза *рамиприл* трябва да бъде ниска, като последващото титриране трябва да се направи постепенно поради по-голямата вероятност за възникване на нежелани реакции. Употребата на Амлопин ДУО не се препоръчва при пациенти в много напреднала възраст и крехко здравословно състояние.

Въпреки че обичайната доза *амлодипин* може да се прилага при пациенти в напреднала възраст, изисква се повишено внимание при увеличаване на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Амлопин ДУО не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като липсват данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Амлопин ДУО трябва да се приема веднъж дневно, всеки ден по едно и също време със или без храна. Да не се дъвче или чупи. Капсулите трябва да се поглъщат с достатъчно количество течност (напр. чиста вода). Не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свързани с рамиприл:

- анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие на лечение с ACE инхибитори или ангиотензин - II рецепторни антагонисти (АПРА))



- екстракорпорално лечение водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Едновременната употреба на Амлопин ДУО с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вижте точки 4.5 и 5.1).
- 2-ри и 3-ти триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при хипотензивно или хемодинамично нестабилни пациенти.

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 инфаркт на миокарда

Свързани с Амлопин ДУО:

- Свръхчувствителност към активните вещества, производни на дихидропиридин, други инхибитори на АСЕ (ангиотензин-конвертиращия ензим), или към някои от помощните вещества описани в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с рамиприл:

Специални популации

Бременност

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

Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата

Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония.
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа).
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия с средства, които предизвикват хипотония.

Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или колението



дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт

- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония.

В началната фаза на лечение се изисква специално лекарско наблюдение.

Старческа възраст

Вж. точка 4.2.

Хирургична интервенция

Препоръчително е лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като рамиприл, по възможност да се прекъсва, когато е възможно, 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 (вж. точка 4.2). Съществува риск от влошаване на бъбречната функция, най-вече при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/Ангиоедем

Случаи на ангиоедем са съобщавани при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. 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 до 24 часа и да бъде изписан след пълното отшумяване на симптомите.

Едновременната употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), вилдаглиптин или рацекадотрил: Пациентите приемащи mTOR инхибитори (бозайници, лекувани с рапамицин, напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), вилдаглиптин или рацекадотрил може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (т.е. оток на въздухоносните пътища или езика, със или без дихателно увреждане) (вж. точка 4.5).

Има съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане).

Анафилактични реакции при десенсибилизация

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

Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

Хиперкалиемия е наблюдавана при някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл. Пациентите, изложени на риск от развитие на хиперкалиемия, включват пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст (> 70 години), с неконтролиран захарен диабет, такива, които приемат калиеви соли, диуретици, задържащи калий, и други активни вещества, които повишават концентрациите на калий в плазмата (т.е. хепарин, ко-тримексазол, вазестен също като триметоприм/сулфаметоксазол), или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употребата на



средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно наблюдение на нивата на серумния калий (вж. точка 4.5).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

Синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия е наблюдаван при някои пациенти, лекувани с рамирил. Препоръчва се серумните нива на натрий да бъдат проследявани редовно при пациенти в старческа възраст и при други с риск от хипонатриемия.

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 препоръчително в началната фаза на лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция, пациенти, страдащи от колагенно 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. точки 4.5 и 4.8).

Етнически разлики

АСЕ инхибиторите са причина за по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи 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 нечернокожи пациенти, вероятно поради по-високата честота на хипертония с ниско ниво на ренин сред популацията на чернокожи хипертонични пациенти.

Кашлица

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

Пациенти, лекувани с диуретици

Вижте точка 4.2.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Доказано е, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен повишават риска от хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради тази причина не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез едновременна употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен (вижте точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че двойната блокада е категорично необходима, е нужно това да се случи под наблюдение на специалист и да подлежи на редовен непосредствен мониторинг на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните антагонисти не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Във връзка с амлодипин:

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

Специални популации

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е по-висока при пациенти, лекувана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (виж точка 5.1). Блокаторите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти



със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Пациенти с чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са повишени при пациенти с увредена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Поради това, амлодипин трябва да се започне от по-ниските стойности на дозовия интервал и е необходимо повишено внимание, както при започване на лечението, така и при увеличаване на дозата. Може да са необходими бавно титриране на дозата и внимателно мониториране при пациентите с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Амлодипин може да се прилага при такива пациенти в нормални дозировки. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се поддава на диализа.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Амлопин ДУО 5mg/5mg твърди капсули съдържат алура червено АС (E129), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с рамиприл:

Противопоказани комбинации

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

Предпазни мерки при употреба

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

Триметоприм и триметоприм във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)

Наблюдавана е повишена честота на случаите на хиперкалиемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори с триметоприм или триметоприм във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) (вж. точка 4.4).

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното 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)

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РАСС) с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РАСС) чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин



II рецепторни антагонисти или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции, като хипотония, хиперкалиемия и потискане на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един лекарствен продукт за повлияване на RAAS (вижте точки 4.3, 4.4 и 5.1).

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

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

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

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 ACE инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

mTOR инхибитори или DPP-IV: Възможен е повишен риск от ангиоедем при пациенти, приемащи едновременно лекарства като mTOR инхибитори (напр. темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Необходимо е повишено внимание при започване на лечението (вж. точка 4.4).

Рацекадотрил:

При едновременна употреба на ACE-инхибитори и NEP инхибитори като рацекадотрил има потенциално увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Във връзка с амлодипин:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4-инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да отключи значително повишение е експозицията на амлодипин. Клиничният смисъл на тези промени във фармакокинетиката може да бъдат по-отчетливи при пациентите в старческа възраст. Поради това може да е необходимо клинично наблюдение и коригиране на дозата. Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се стриктно наблюдение на пациентите когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

Индуктори на CYP3A4: при едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4, плазмените концентрации на амлодипин може да варират. Затова, трябва да се мониторира кръвното налягане и да се има предвид коригиране на дозата както по време на така и след едновременно лечение, особено с CYP3A4 индуктори (т.е. рифампицин, жълт кантарион).

Грейпфрут или сок от грейпфрут: прилагането на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да се повиши при някои пациенти, което да доведе до повишени възможности за понижаване на кръвното налягане.



Дантролен (инфузия): при животни са наблюдавани смъртоносна камерна фибрилация и кардио-васкуларен колапс в резултат на хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва приложението на блокери на калциевите канали, като амлодипин, да се избягва при пациенти, податливи на малигна хипертермия и при лечението на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти с антихипертензивни свойства: Ефектът на амлодипин да понижава кръвното налягане се добавя към ефекта на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Има риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се предписва едновременно с амлодипин. За да се избегне интоксикация с такролимус е необходимо при пациентите, лекувани с такролимус, кръвните нива на такролимус да бъдат мониторираны и когато е необходимо дозата да бъде коригирана.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или сред другото население с изключение на бъбречно трансплантирани пациенти, при които е наблюдавано разнородно повишение (средно 0% - 40%) на концентрациите на циклоспорин. Трябва да се обърне внимание на мониторирането на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които се лекуват с амлодипин. Ако е необходимо, дозата циклоспорин трябва да се намали.

Симвастатин

Едновременното прилагане на многократни дози 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин е довело до 77% повишение на експозицията на симвастатин в сравнение с приложението само на симвастатин. Дозата симвастатин при пациенти приемащи и амлодипин, трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Във връзка с рамиприл

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

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

Известно е, че терапията с ACE инхибитор по време на втория и третия триместър от бременността е свързана с фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, зловонна осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония).



хиперкалиемия). (Вижте също 5.3 “Предклинични данни за безопасност”). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследявани за наличие на хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Във връзка с амлодипин

Не е установена безопасността на амлодипин при бременност.

При проучвания при животни, във високи дози се наблюдава репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Употребата по време на бременност трябва да става само при липса на по-безопасна алтернатива и когато рискът от заболяването е по-голям за майката и плода.

Кърмене

Във връзка с рамиприл

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

Във връзка с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Съотношението на дозата, получена от майката спрямо дозата, получена от детето е установена с интерквартилен диапазон от 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху децата не е известен. 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

Във връзка с амлодипин

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

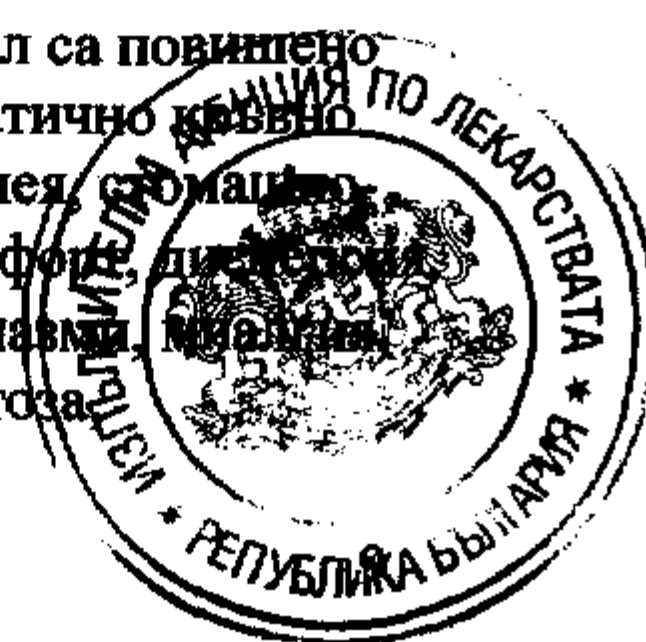
Някои нежелани събития (напр. замаяване, главоболие, умора или гадене) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, което представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране или работа с машини). Това може да се случи особено в началото на лечението или при преминаване от други лекарства. След първата доза или последващо повишаване на дозата не се препоръчва шофиране или работа с машини в продължение на няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Рамиприл

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с рамиприл са повишено ниво на калий в кръвта, главоболие, замаяност, хипотония, понижено ортостатично кръвно налягане, синкоп, непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея, стомашно-чревни възпалителни процеси, храносмилателни нарушения, коремни дискомфорт, диария, гадене, повръщане, обрив, специално макуло-папулозен, мускулни спазми, болка в гърдите, умора. Сериозните нежелани реакции включват агранулоцитоза



панцитопения, хемолитична анемия, инфаркт на миокарда, ангиоедем, васкулит, бронхоспазъм, остър панкреатит, чернодробна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, хепатит, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.

Амлодипин

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване на лицето, коремна болка, гадене, подуване на глезените, едем и умора. Сериозните нежелани реакции включват левкопения, тромбоцитопения, инфаркт на миокарда, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, васкулит, остър панкреатит, хепатит, ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит и синдром на Стивънс-Джонсън.

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употреба на двете активни вещества поотделно, се представят чрез следните групи честота:

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 (не може да бъде направена оценка въз основа на наличните данни)

| Системо-органен клас | Честота | Рамиприл | Амлодипин |
|--|----------------------|--|-----------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Нечести | Еозинофилия | |
| | Редки | Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити | |
| | Много редки | | Левкопения, тромбоцитопения |
| | С неизвестна честота | Костно- мозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия | |
| Нарушения на имунната система | Много редки | | Алергични реакции |
| | С неизвестна честота | Анафилактични или анафилactoидни реакции, повишени антинуклеарни антитела | |
| Ендокринни нарушения | С неизвестна честота | Синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) | |



| | | | |
|---|----------------------|--|--|
| 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 | |
| Психични нарушения | Нечести | Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушения на съня, включително сънливост | Промени в настроението (включително безпокойство), безсъние, депресия |
| | Редки | Състояние на обърканост | Обърканост |
| | С неизвестна честота | Нарушено внимание | |
| Нарушения на нервната система | Чести | Главоболие, замаяност | Главоболие, замаяност, сомнолентност (особено в началото на лечението) |
| | Нечести | Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия | Тремор, изменения на вкусовите усещания, синкоп, хипоестезия, парестезия |
| | Редки | Тремор, нарушено равновесие | |
| | Много редки | | Повишен мускулен тонус (хипертонус), периферна невропатия |
| | С неизвестна честота | Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия | Екстрапирамидни нарушения |
| Нарушения на очите | Чести | | Зрителни нарушения (включително диплопия) |
| | Нечести | Зрителни нарушения, (включително замъглено виждане) | |
| | Редки | Конюнктивит | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Нечести | | Тинитус |
| | Редки | Увреждане на слуха, тинитус | |
| Сърдечни нарушения | Чести | | Палпитации |
| | Нечести | Миокардна исхемия, | Аритмия |



| | | | |
|---|----------------------|--|--|
| | | включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем | (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) |
| | Много редки | | Инфаркт на миокарда |
| Съдови нарушения | Чести | Хипотония, понижение на ортостатично кръвно налягане, синкоп | Зачервяване |
| | Нечести | Зачервяване | Хипотония |
| | Редки | Стесняване на съдовете, хипоперфузия, васкулит | |
| | Много редки | | Васкулит |
| | С неизвестна честота | Феномен на Рейно | |
| Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения | Чести | Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея | Диспнея |
| | Нечести | Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос | Ринит, кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане | Гадене, абдоминална болка, диспепсия, промяна в режима на изхождане (включително диария и запек) |
| | Нечести | Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, болка в горната част на корема, включващо гастрит, запек, сухота в устата | Повръщане, сухота в устата |
| | Редки | Глосит | |
| | Много редки | | Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия |
| | С неизвестна честота | Афтозен стоматит | |
| Хепатобилиарни нарушения | Нечести | Повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания | |



| | | | |
|--|----------------------|--|---|
| | | билирубин | |
| | Редки | Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане | |
| | Много редки | | Жълтеница*, хепатит*, повишени чернодробни ензими* |
| | С неизвестна честота | Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход). | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | Обрив, по-специално макуло-папулозен | |
| | Нечести | Ангиоедем; изключително рядко обструкцията на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза | Алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, повишено изпотяване, пруритус, обрив, екзантем, уртикария |
| | Редки | Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза | |
| | Много редки | Реакция на фоточувствителност | Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, едем на Квинке, фоточувствителност |
| | С неизвестна честота | Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивън-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориатичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция | Токсична епидермална некролиза |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести | Мускулни спазми, миалгия | Подуване на глезените, мускулни крампи |
| | Нечести | Артралгия | Артралгия, миалгия, болка в зърна |
| Нарушения на бъбреците и | Нечести | Бъбречно увреждане, включително остра | Нарушено уриниране, ноктурия, повишена |



| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| пикочните пътища | | бъбречна недостатъчност, повишено отделяне на урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта | честота на уриниране |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести | Преходна еректилна импотентност, понижено либидо | Импотентност, гинекомастия |
| | С неизвестна честота | Гинекомастия | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | | Оток |
| | Чести | Болка в гърдите, умора | Умора, астения, |
| | Нечести | Пирексия | Болка в гърдите, болка, неразположение |
| | Редки | Астения | |
| Изследвания | Нечести | | Повишение или понижение на телесното тегло |

*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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Във връзка с рамиприл:

Симптоми

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

Лечение

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа1- адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

Във връзка с амлодипин:

При хора, опитът с преднамерено предозиране е ограничен.



Симптоми

От наличните данни може да се предположи, че сериозното предозиране може да предизвика прекомерна периферна вазодилатация и, евентуално, рефлексна тахикардия. Има съобщения за изявена и евентуално продължителна системна хипотония до и включително шок с летален изход.

Лечение

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, изисква сърдечно-съдови мерки, които включват често наблюдение на сърдечната и дихателна функции, повдигане на крайниците и внимателно проследяване на обема на циркулиращите течности и отделената урина. Употребата на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за прилагането му. Венозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за обръщане ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи може да е уместна стомашна промивка. Наблюдавано е, че употребата на въглен до 2 часа след прилагане на амлодипин 10 mg при здрави доброволци намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с протеините, слабо вероятно е диализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и блокери на калциевите канали
АТС код: C09 BB 07

Механизъм на действие на рамиприл:

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

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

Фармакодинамични ефекти

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.

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

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



Две големи рандомизирани, контролирани проучвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изследват комбинираната употреба на ACE инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с документирана сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружен с признак на крайно органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим положителен ефект върху бъбречната и/или сърдечно-съдова прогноза или смъртност, а в същото време се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно нарушение и/или хипотония в сравнение с монотерапия.

Предвид техните общи фармакодинамични характеристики, тези резултати са релевантни и за другите ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти.

ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните антагонисти не трябва да бъдат използвани едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTTUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е проучване, създадено за да изпита ползата от добавяне на алискирен към стандартната терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен антагонист при пациенти с захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна болест, сърдечно-съдова болест или и двете. Проучването е прекратено в началото поради повишен риск от нежелан изход. Сърдечно-съдовата смърт и инсултът са числено по-чести при групата, приемаща алискирен, отколкото при тази приемаща плацебо, а нежеланите реакции и сериозните нежелани реакции, които се проучват (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна недостатъчност) са докладвани по-често при групата, приемала алискирен спрямо плацебо групата.

Механизъм на действие на амлодипин:

Амлодипин е инхибитор на входящия поток на калциеви йони, от дихидропиридиновата група (бавен блокатор на каналите или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на прекия отпускателен ефект върху съдовата гладка мускулатура.

При пациенти с хипертония еднократният дневен прием осигурява клинично значима редукция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в изправено положение, през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени върху нивата на плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и контролирани клинични проучвания, основани на капацитета за физически усилия при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, определено чрез капацитета за физическо натоварване, левокамерна фракция на изтласкване и клинична симптоматология.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE), проектирано да изследва пациенти със сърдечна недостатъчност с клас III-IV по NYHA, които получават дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска от смърт или комбинираната смъртност и заболяемост при сърдечна недостатъчност.

При едно продължително, плацебо-контролирано проучване за проследяване се наблюдава ефект на амлодипин върху общата или сърдечно-съдовата смъртност при пациенти със сърдечна декомпенсация клас III-IV без клинични симптоми или обективни данни, показващи съпътстваща исхемична болест, на стабилни дози ACE инхибитори.



дигиталис и диуретици. В тази популация лечението с амлодипин се свързва с по-чести съобщения за белодробен оток.

Проучване на лечение за превенция от инфаркт (ALLHAT)

Проведено е едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване на заболяемостта и смъртността наречено Проучване за Антихипертензивно и Липидо-понижаващо Лечение за Предпазване от Инфаркт (ALLHAT), което да сравни по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като първа линия на терапия спрямо тиазидния диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст над 55 години са рандомизирани и проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за хронично сърдечно заболяване, включително: предшестваш инфаркт на миокарда или инсулт (над 6 месеца преди включване в проучването) или друго документирано атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), захарен диабет тип II (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез ЕКГ или Ехо-КГ (20,9%), активен пушач (21,9%).

Първичната крайна точка е съставена от хронично сърдечно заболяване с фатален изход или нефатален инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин безилат и хлорталидон: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечната недостатъчност (компонента и на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], p<0,001). Независимо от това, няма значима разлика в общата смъртност между амлодипиновата терапия и хлорталидоновата RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], p=0,20.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Амлодипин Дуо във всички подгрупи на педиатричната популация при за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Рамиприл:

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикови плазмени концентрации на рамиприл се достигат 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 %.

Пикови плазмени концентрации на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Равновесните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране



Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна.

Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват 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.

Кърмене:

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

Други специални популации

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 повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които намаляват 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 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.

Амлодипин:

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре, като максималната плазмена концентрация настъпва между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност е установена между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че средно 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.

Бионаличността му не се променя от приема на храна.

Биотрансформация/ елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и отговаря на дозиране веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от лекарството и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Употреба при чернодробно нарушение

Налични са много ограничен брой клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, който води до по-дълъг полуживот и увеличение на AUC средно със 40-60%.

Употреба при старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност



Във връзка с рамиприл:

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

При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юкстагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg/дневно без вредни ефекти. При много млади плъхове са били наблюдавани необратими увреждания на бъбреците, на които е приложена еднократна доза рамиприл.

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

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

Прилагането на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) 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.

Във връзка с амлодипин:

Репродуктивна токсичност

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват преносване, удължен родов процес и понижена преживяемост на новородените при дози около 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора, изчислена на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Не се наблюдава повлияване на фертилитета при плъхове, третирани с амлодипин (мъжките 64 дни, а женските 14 дни преди чифтосването) в дози от 10 mg/kg/ден (8 пъти* над максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg на база mg/m²). В друго проучване с плъхове, в което мъжките са третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на база mg/kg, са установени понижено ниво на хормона, стимулиращ фоликулите и тестостерон в плазмата, както и понижена плътност на спермата и намаление в броя на зрелите сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

Карциногенност, мутагенност

Няма данни за карциногенност на лекарството при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0.5, 1.25 и 2.5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишките е сходна а при плъховете – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максимално поносимата за мишките, но не и за плъховете.

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

* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Кросповидон

Хипромелоза

Целулоза, микрокристална

Глицеролов дибехенат



Капсулно тяло и капаче:
Брилянтно синьо FCF (E133)
Алура червено AC (E129)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

10, 20, 30, 50, 90 или 100 твърди капсули, опаковани в блистери от ALU/OPA/ALU/PVC в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20120330

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

Първо разрешение за употреба: 27.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2018

