

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Егирамлон 5 mg/5 mg твърди капсули
Egiramlon 5 mg/5 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВО	
Кратка характеристика на продукта - Приложение	
Към Рег. №	20120046
Разрешение №	BG/MA/MP-59002/19.03.2020
Одобрение №	28780, 1.11.17. 2012

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Егирамлон 5 mg/5 mg твърди капсули: 5 mg рамиприл, 5 mg амлодипин (под формата на 6,95 mg амлодипинов безилат) във всяка твърда капсула.

Помощни вещества с известен ефект

Обвивката на капсулата от 5 mg/5 mg твърда капсула съдържа алура червено AC-FD&C червено 40 (E129) в следните количества: 0,0288mg/тяло; 0,0192 mg/капаче

За пълния списък на помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Егирамлон 5 mg/5 mg твърди капсули: без маркировка, самозатварящи се, тип „Coni Snap“, размер 2, твърди желатинови капсули, с непрозрачно тяло в тъмно розово и непрозрачно капаче в тъмно розово, пълни с бял или почти бял гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Егирамлон е показан като заместителна терапия за лечение при пациенти с хипертония, адекватно контролирана с рамиприл и амлодипин, прилагани едновременно в същите дози както комбинацията, но под формата на отделни таблетки.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Егирамлон е показан за употреба при пациенти с кръвно налягане, което е адекватно контролирано с отделно прилагани еднокомпонентни лекарства в същите дози както препоръчителната комбинация с фиксирана доза. Препоръчителната дневна доза е една капсула от съответната концентрация. Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начално лечение. Ако е необходима корекция, тя трябва да се прави чрез отделните компоненти и след определяне на подходящата доза, може да се извърши преминаване към новата фиксирана комбинация.

Егирамлон се препоръчва само за пациенти, които са преминали на минимум 5 mg рамиприл и 5 mg амлодипин като оптимална поддържаща доза по време на титриране на дозата на монокомпонентите.

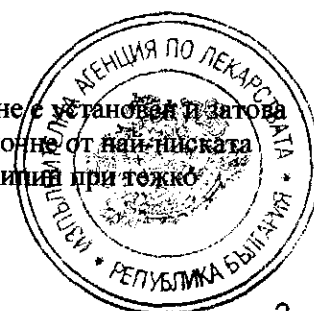
Възрастни пациенти

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

Специални групи пациенти:

Чернодробна недостатъчност

Дозовият режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е установен и затова изборът на доза трябва да бъде направен внимателно, като трябва да се започне от най-ниската възможна доза (вж. т. 4.4 и т. 5.2). Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко



чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежко чернодробно увреждане лечението с амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

При пациенти с нарушена чернодробна функция лечение с *рамиприл* трябва да се предприема само под непосредствено лекарско наблюдение и при максимална дневна доза от 2,5 mg рамиприл. Егирамлон не трябва да се използва при тези пациенти, тъй като съдържа доза рамиприл над 2,5 mg.

Бъбречно увреждане

За да се установи 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 рамиприл и амлодипин (за повече подробности вижте КХП на всеки от продуктите)

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата на *амлодипин*.

Амлодипин не се отделя чрез диализа и затова трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на диализа (вж. т. 4.4).

При пациенти с бъбречно увреждане дневната доза от рамиприл трябва да се определя според креатининовия клирънс:

- при креатининов клирънс ≥ 60 ml/min не е необходима корекция на началната доза; максималната дневна доза е 10 mg;
- при креатининов клирънс < 60 ml/min и при хипертонични пациенти на хемодиализа,

Егирамлон се препоръчва само при тези от тях, които са преминали към прием на 5 mg рамиприл като оптимална поддържаща доза след титриране на дозата рамиприл. При пациенти на хемодиализа този лекарствен продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализата.

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

Старческа възраст

Въпреки че препоръчителната доза амлодипин може да се прилага при пациенти в старческа възраст, изисква се повишено внимание при увеличаване на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

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 Егирамлон не се препоръчва при пациенти в много напреднала възраст и крехко здравословно състояние.

Пациенти- лекувани със сакубитрил/валсартан

Рамиприл/амлодипин не трябва да се прилагат едновременно със сакубитрил/валсартан. Поради възможния риск от ангионевротичен оток, когато ACE инхибитор се прилага едновременно със сакубитрил/валсартан, приемът на рамиприл/амлодипин трябва да бъде започван най-малко 36 часа след преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация

Употребата на Егирамлон не се препоръчва при деца на възраст под 18 години, тъй като липсват данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Твърда капсула за перорално приложение.

Егирамлон трябва да се приема веднъж дневно, всеки ден по едно и също време, с или без храна.

Капсулата не трябва да се дъвче или чупи и не трябва да се приема със сок от грейпфрут

4.3. Противопоказания

Свързани с рамиприл:



- анамнеза за ангионевротичен оток (наследствен, идиопатичен или във връзка с предходен ангионевротичен оток при прием на ACE инхибитори или антагонисти на ангиотензин-II рецепторите (AIIAs));
- екстракорпорално лечение, при което има контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. т. 4.5);
- значителна двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на бъбречната артерия при едностранно функциониращ бъбрек;
- бременност във 2-ри или 3-та семестър (вж. т. 4.4 и т. 4.6);
- рамиприл не трябва да се прилага при хипотензивно или хемодинамично нестабилни пациенти;
- едновременната употреба на Егирамлон с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. т. 4.5 и т. 5.1).
- едновременното приложение със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради повишен риск от развитие на ангионевротичен оток (вж. точки 4.4 и 4.5).

Във връзка с амлодипин:

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

Във връзка с Егирамлон:

- свръхчувствителност към активните вещества, към производни на дихидропиридин или инхибитори на ACE (Ангиотензин-конвертиращия ензим), или към някои от помощните вещества, посочени в т. 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с рамиприл:

Специални групи пациенти

Бременност

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

Пациенти, изложени на особено висок риск от хипотония

- Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система
Пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система са изложени на риск от остро изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради инхибиране на ACE, особено когато ACE инхибитор или съпътстващ диуретик се прилага за първи път или след 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, страдащи от тежка форма на хипертония.
 - пациенти с декомпенсирана сърдечна застойна 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 със съществуващ или възможен дефицит на течности или соли (вкл. пациенти на диуретици)
 - пациенти с чернодробна цироза и/или асцит



- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или поставени под анестезия с вещества, предизвикващи хипотония.
Като обща мярка се препоръчва 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 инфаркт на миокарда (ИМ)
- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония.
В началната фаза на лечение е необходимо специално лекарско наблюдение.

Старческа възраст

Вж. т. 4.2.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. т. 4.5 и т. 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.

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 (вж. т.4.2). Съществува риск от влошаване на бъбречната функция, най-вече при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

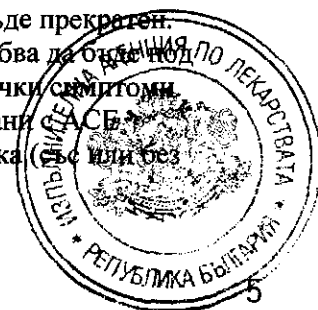
Ангионевротичен оток

Комбинацията от АСЕ инхибитор (напр. рамиприл) и сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от възникване на ангионевротичен оток (вж. т. 4.3). Терапията с рамиприл/амлодипин АСЕ инхибитор не трябва да се започва по-рано от 36 часа след прием на последната доза от рамиприл/амлодипин АСЕ инхибитор (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на други инхибитори на неприлизина (NEP) (напр. рацекадотрил) и АСЕ инхибитори (напр. рамиприл) може също да повиши риска от възникване на ангионевротичен оток (вж. т. 4.5). Поради това е необходима внимателна преценка на съотношението полза-риск преди започване на лечението с инхибитори на NEP (напр. рацекадотрил) при пациенти, приемащи рамиприл.

Случаи на ангионевротичен оток са съобщавани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. т. 4.8). Този риск може да се повиши при пациенти, приемащи едновременно лекарства като mTOR (таргет на рапамицин за бозайници) инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус), или валдаглиптин.

При възникване на ангионевротичен оток, 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 отшумяване на всички симптоми. Има съобщения за интестинален ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, вкл. рамиприл (вж. т. 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка (с или без гадене или повръщане).



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.

Хиперкалиемия

Хиперкалиемия е наблюдавана при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл. Пациентите, изложени на риск от развитие на хиперкалиемия, включват: пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст (>70 години), с неконтролиран захарен диабет, или такива, които приемат калиеви соли, диуретици, задържащи калий, и други активни вещества, които повишават концентрациите на калий в плазмата, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако употребата на горепосочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно наблюдение на нивата на серумния калий (вж. т. 4.5).

Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл, е наблюдаван синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и вследствие - хипонатриемия. Затова се препоръчва редовно проследяване на серумния натрий при пациенти в старческа възраст и при пациенти с риск от развитие на 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 желателно в началната фаза на лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция, пациенти, страдащи от колагеново заболяване (напр. лупус еритематодес или склеродерма), както и при всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. т.4.5 и т.4.8).

Етнически разлики

АСЕ инхибиторите са причина за по-висока честота на ангионевротичен оток 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 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 за кашлица трябва да се има предвид възможността да се касае за кашлица, предизвикана от АСЕ инхибитори.

Във връзка с амлодипин:

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

Пациенти със сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се провежда с повишено внимание. В едно дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), съобщената честота на белодробен оток е по-висока при групата на амлодипин в сравнение с групата на плацебо (вж. т. 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.



Чернодробно увреждане

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.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

При тези пациенти амлодипин може да се прилага в нормалните дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се елиминира чрез диализа.

Други

Обвивката на капсулите от 5 mg/5 mg съдържа алура червено AC-FD&C червено 40 (E129). Възможно е този оцветител да предизвика алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с рамиприл:

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).

Противопоказни 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. т.4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори (напр. рамиприл) и сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като едновременното потискане на неприлизина (NEP) и АСЕ може да повиши риска за възникване на ангионевротичен оток.

Лечение с Егирамлон не трябва да започва по-рано от 36 часа след приема на последната доза от лечението със сакубитрил/валсартан. Приемът на сакубитрил/валсартан не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза от Егирамлон (вж. точки 4.2 и 4.3).

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 комбинацията с фиксирана доза сулфаметоксазол (ко-тримоксазол): повишена честота на хиперкалиемия се наблюдава при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и триметоприм и фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (ко-тримоксазол).



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. т. 4.2 за диуретици).

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

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

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

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

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

mTOR инхибитори или вилдаглиптин:

Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, като mTOR инхибитори (например темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. При започване на лечението е необходимо повишено внимание (вж. т. 4.4).

Неприлизинови (NEP) инхибитори: Повишен риск от развитие на ангионевротичен оток е съобщен при едновременна употреба на АСЕ инхибитори (напр. рамиприл) и NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) (вж. т.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, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин, което води до повишен риск от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.
- *Индуктори на CYP3A4:* При едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че са индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това е необходимо да се проследява артериалното налягане и да се обмисли коригиране на дозата както по време на съпътстващо лечение, така и след него, особено при лечение със силни индуктори на CYP3A4 (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 малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Антихипертензивното действие на амлодипин допълва понижаващото кръвното налягане действие на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие. В клинични проучвания на взаимодействията амлодипин не е повлиял фармакокинетичните свойства на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност с такролимус, приложението на амлодипин на пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.

Инхибитори на протеин, таргетен за рапамицин (mTOR)

Инхибитори на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци, или при други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с от 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли мониториране на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Симвастатин

Едновременното приложение на повтарящи се дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин доведе до 77% увеличение на експозицията към симвастатин, в сравнение със симвастатин, приложен самостоятелно. Дозата на симвастатин при пациенти на амлодипин трябва да бъде ограничена до 20 mg дневно.

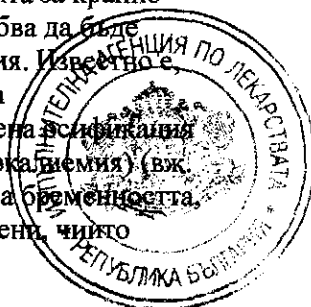
4.6. Фертилитет, бременност в кърмене

Бременност

Във връзка с рамицирил

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките, планиращи бременност, терапията с ACE инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с ACE инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също т. 5.3). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория 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 хипотония (вж. т. 4.3 и т.4.4).

Във връзка с амлодипин

Не е установена безопасността на амлодипин при бременни жени.

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

Кърмене

Във връзка с рамиприл

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

Във връзка с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта, която кърмачето получава от дозата, приета от майката, е изчислена с междукварителен диапазон от 3-7%, с горна граница от 15%. Ефектът на амлодипин при бебета е неизвестен. Не е известен ефектът на амлодипин върху кърмачето. 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 съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж.т. 5. 3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Егирамлон може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рамиприл:

Профилът на безопасност на рамиприл включва персистираща суха кашлица и реакции вследствие на хипотонията. Тежките нежелани реакции включват ангионевротичен оток, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Амлодипин:

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечението са сънливост, замаяност, главоболие, сърцебиене, горещи вълни, коремна болка, гадене, подуване на глезените, оток и умора.

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 $< 1/1\ 000$

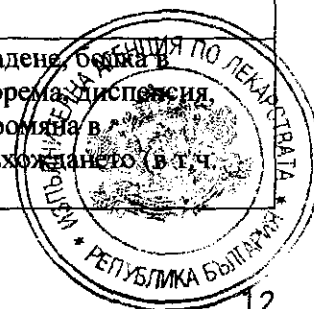
Много редки $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозонофилия	
	Редки	Понижение на броя на белите кръвни клетки (в т.ч. неутропения или агранулоцитоза), понижение на броя на червените кръвни клетки, понижение на хемоглобина, понижение на 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 анафилactoидни реакции, увеличени антинуклеарни антитела	
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишено ниво на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, понижен апетит	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижено ниво на натрий в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, в т.ч. сънливост	Промени в настроението (в т.ч. тревожност), безсъние, депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Обърканост
	С неизвестна честота	Нарушена концентрация	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замайване	Главоболие, замайване, сънливост



			(най-вече в началото на лечението)
	Нечести	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Повишен мускулен тонус, 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
Нарушение на очите	Чести		Зрително нарушение (в т.ч. диплопия)
	Нечести	Зрителни нарушения, в т.ч. замъглено зрение	
	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	Аритмия (в т.ч. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки		Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	Феномен на Рейно	
Респираторни, гръдни и миастинални нарушения	Чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Диспнея
	Нечести	Бронхоспазъм, в т.ч. обострена астма, назална конгестия	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, дискомфорт в областта на корема,	Гадене, болка в корема, диспнея, промяна в изхождането (в т.ч.



		диспепсия, диария, гадене, повръщане	диария и констипация)
	Нечести	Панкреатит (в изключително редки случаи е съобщавано за фатален изход при прием на ACE инхибитори), повишени панкреасни ензими, ангионевротичен оток на тънките черва, болка в горната част на корема, в т.ч. гастрит, констипация, сухота в устата	Повръщане, 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		Жълтеница*, хепатит*, 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 макуло-папуларен	
	Нечести	Ангионевротичен оток; в изключително редки случаи блокирането на въздухоносните пътища от ангионевротичният оток може да причини фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем, уртикария
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиоза	
	Много редки	Реакция на чувствителност към светлина	Ангионевротичен оток, еритема мултиформе,



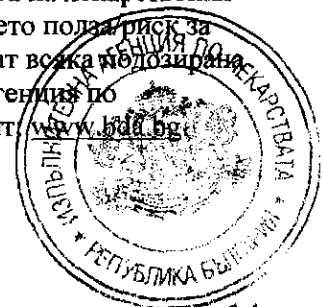
			ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, оток на Квинке, чувствителност към светлина
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алоpecia	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни болки, миалгия	Оток на глезена, мускулни спазми
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, болка 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 възпроизводителната система на гърдата	Нечести	Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести		Оток
	Чести	Болки в гърдите и умора	Умора, астения
	Нечести	Пирексия	Болка в гърдите, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Повишение или понижение на телното

*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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране



Във връзка с рамиприл:

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

Във връзка с амлодипин:

Опитът по отношение на преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

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

Лечение

Клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на 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 към протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали, АТС код: C09 BB07

Механизъм на действие на рамиприл:

Рамиприлат, активният метаболит на прекурсора 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 АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти (обикновено популация с хипертония с нисък ренин), отколкото при другите пациенти.

Фармакодинамични ефекти на рамиприл:

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.

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

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи.

VA NEPHRON-D е проучване при пациента със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

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

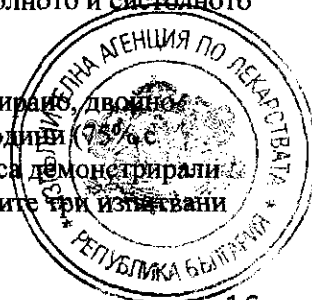
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване включващо 244 педиатрични пациента с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, пациентите са получили ниска доза, средна доза или висока доза рамиприл, за достигане на плазмени концентрации на рамиприлат, отговарящи на дозовия диапазон за възрастни от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. В края на четвъртата седмица рамиприл е бил неефективен за постигане на крайната цел за намаляване на систолното кръвно налягане, но при най-високата доза понижава диастолното кръвно налягане. При деца с потвърдена хипертония при средни и високи дози рамиприл показва значително понижение на диастолното и систолното кръвно налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4-седмично, с повишаване на дозата, рандомизирано, двойно сляпо, отнемашо изпитване при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (73% с първична хипертония), където и диастолното, и систолното кръвно налягане са демонстрирали слабо, но не статистически значимо, връщане към началното ниво, при всичките три изпитвани



дозови нива [ниска доза (0,625 mg - 2,5 mg), средна доза (2,5 mg - 10 mg) или висока доза (5 mg - 20 mg)] рамиприл на база теглото. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация.

Механизъм на действие на амлодипин:

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

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

1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), 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 понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

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

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

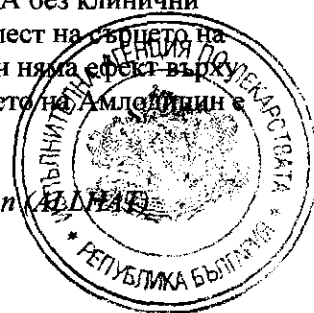
Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и АСЕ-инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболеваемост при 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 сърдечно-съдовата смъртност. При същата популация, приложението на Амлодипин е свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.

Клинично проучване за профилактично лечение на остър сърдечен пристъп



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 33 357 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.

Педиатрична популация (на възраст 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че и двете дози понижават 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 и за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

Рамиприл:

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%. 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 - около 56%.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна.

Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по 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.

Бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациента 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.

Чернодробно увреждане (вж. т. 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче, не се различават от тези, наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

Кърмене

Еднократна доза рамиприл 10 mg не предизвиква откриване на ниво в кърмата. Ефектът обаче на повтарящи се дози е неизвестен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл беше изучен при 30 педиатрични хипертензивни пациенти, на възраст 2-16 години, с телесно тегло ≥ 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл беше екстензивно метаболизиран до рамиприлат. Максималните плазмени концентрации на рамиприлат се установиха след 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат високо корелира с логаритъм на телесното тегло ($p < 0,01$), а също и дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение растяха с увеличаването на възрастта на детето за всяка дозова група. Дозата от 0,05 mg/kg при деца постигна нива на експозиция, сходни с тези при възрастни, лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца доведе до нива на експозиция по-високи от максимално препоръчаната доза от 10 mg дневно 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.

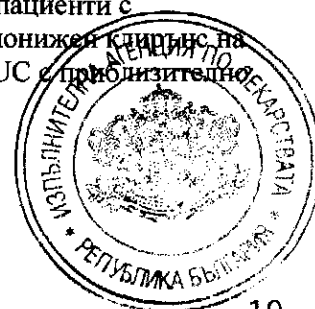
Биотрансформация/елиминиране

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.

Чернодробно увреждане

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 повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Старческа възраст



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

Педиатрична популация

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Във връзка с рамиприл:

При перорално приложение, рамиприл не е показал остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания с хронично перорално приложение са проведени при плъхове, кучета и маймуни. И при трите животински видове са наблюдавани признаци за нарушение на електролитния баланс и промени в кръвната картина.

Като израз на фармакодинамичната активност на рамиприл, при кучетата и маймуните е установено изразено уголемяване на юкстагломеруларния апарат при дневни дози от 250 mg/kg. При плъховете, кучетата и маймуните е наблюдавана поносимост на дневни дози от съответно 2,2,5 и 8 mg/kg телесно тегло без неблагоприятни ефекти. При много млади плъхове е било наблюдавано необратимо бъбречно увреждане, когато са получавали еднократна доза рамиприл. Проучвания за репродуктивна токсичност, проведени при плъхове, зайци и маймуни, не установяват никакви тератогенни свойства.

Няма нарушение на фертилитета нито при мъжките, нито при женските плъхове. Приложението на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и през периода на кърмене е предизвикало необратимо бъбречно увреждане (разширение на бъбречното легенче) при новородените животни при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или повече. Обширно изследване за мутагенност, при което се използват различни тестови системи, не установява признаци за мутагенни или генотоксични свойства от страна на рамиприл.

Във връзка с амлодипин:

Репродуктивна токсичност

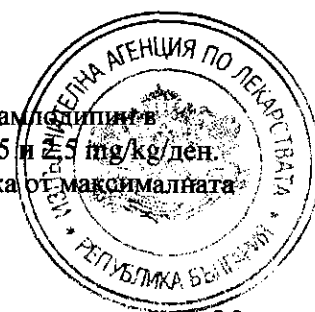
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

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, 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 сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове - два пъти* по-висока от максималната



препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m^2) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

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

*Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Кросповидон

Хипромелоза

Целулоза, микрокристална

Глицеролов дибехенат

Обвивка на капсулата (5 mg/5 mg)

Тяло и капаче

Брилянтно синьо FCF-FD&C Синьо 1 (E133)

Алура червено AC-FD&C Червено 40 (E129) - 0,0366 mg/тяло; 0,0244 mg/капаче

Титанов диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

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

6.5. Данни за опаковката

5 mg/5 mg: 28, 30, 56, 60, 90 или 100 твърди капсули в блистери от OPA/Al/PVC//Al, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38

Унгария

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

“Беста Мед” ЕООД, ул. "Кънчо Скорчев" №8, 5350 Трявна, България



9. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Егирамлон 5 mg/5 mg: 20120046

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

Дата на първо разрешение: 19.01.2012 г.

Дата на последно подновяване: 28.06.2017г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2021 г.

