

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160229/25
Разрешение №	BG/MMP-59348-9
Издателство №	18-08-2022

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамайра 5 mg/5 mg твърди капсули  
Tamaйra 5 mg/5 mg hard capsules

Тамайра 10 mg/5 mg твърди капсули  
Tamaйra 10 mg/5 mg hard capsules

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тамайра 5 mg/5 mg твърди капсули:  
Всяка капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril) и амлодипинов безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine).

Тамайра 10 mg/5 mg твърди капсули:  
Всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл (ramipril) и амлодипинов безилат, еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Тамайра 5 mg/5 mg твърди капсули:  
Твърди желатинови капсули размер 1, с непрозрачно розово капаче и непрозрачно бяло тяло.  
Капсулно съдържимо: бял до почти бял прах.

Тамайра 10 mg/5 mg твърди капсули:  
Твърди желатинови капсули размер 1, с непрозрачно тъмнорозово капаче и непрозрачно бяло тяло.  
Капсулно съдържимо: бял до почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Фиксираната дозова комбинация е показана за лечение на хипертония при възрастни, като заместваща терапия при пациенти, при които кръвното налягане е адекватно контролирано с рамиприл и амлодипин, прилагани едновременно при същите дозови нива, но като отделни лекарствени продукти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Тамайра не трябва да се използва за започване на лечение на хипертония. Дозите на всеки компонент трябва да се определят индивидуално според профила на пациента и контрола на кръвното налягане. Ако се налага промяна на дозата, схемата на прилагане трябва да се определи индивидуално, като се използват първо отделните компоненти рамиприл и амлодипин, и след като схемата се установи, може да се премине към Тамайра.

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



Този продукт не е наличен с количества на активните вещества 10 mg/10 mg, но такъв може да се предлага от други притежатели на разрешение за употреба.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

За да се определи оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се направи индивидуално титриране чрез използване на отделните компоненти амлодипин и рамиприл.

Рамиприл се диализира слабо, лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след извършване на хемодиализа.

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

Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните нива на калия по време на терапия с Тамайра. В случай на нарушена бъбречна функция приложението на Тамайра трябва да се спре и да се замени от отделните компоненти с адекватно коригирани дози.

##### *Чернодробно увреждане*

Максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Дозовият режим за амлодипин 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 възможна доза и да се титрира бавно.

Този продукт не е наличен с количество на активното вещество 2,5 mg, но такъв може да се предлага от други притежатели на разрешение за употреба.

##### *Старческа възраст*

Препоръчва се по-ниска начална доза при пациенти в старческа възраст и повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Тамайра при деца не са установени.

Наличните данни към момента са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но не може да бъде направена препоръка по отношение на дозировката.

#### Начин на приложение

Тъй като храната не повлиява на абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Тамайра може да бъде приеман независимо от храненето. Препоръчва се Тамайра да бъде приеман по едно и също време на деня.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към рамиприл, амлодипин, други АСЕ (ангиотензин конвертиращ ензим) инхибитори, блокери на калциевите канали или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### Свързани с рамиприл

- Едновременната употреба на Тамайра с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или с умерено до тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или предходен ангиоедем при лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II-рецепторни антагонисти).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).



- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Хипотонични или хемодинамично нестабилни състояния.
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### Свързани с амлодипин

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици, тъй като при тях може да има хиповолемия и/или изчерпване на електролитите. Трябва да се проследяват бъбречната функция и нивата на калий в серума.

#### Свързани с рамиприл

##### *Двойна блокада 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 двойна блокада на РААС чрез едновременна употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойна блокада е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често стриктно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### Специални популации

##### *Бременност*

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ 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 АСЕ инхибитори 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 със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостероновата система са изложени на риск от подчертан рязък спад на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради инхибиране на АСЕ, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се прилага за пръв път или при първо повишаване на дозата.

Може да се очаква значимо активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при пациенти със:

- тежка хипертония,
- декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност,
- хемодинамично значим левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортната или митралната клапа),



- едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек,
  - чернодробна цирроза и/или асцит,
  - подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония.
- Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).
- преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт,
  - пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия, в случай на остра хипотония.

Началната фаза на терапията изисква строг медицински контрол.

#### *Старческа възраст*

Вижте точка 4.2.

#### *Хирургични интервенции*

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.

#### *Проследяване на бъбречната функция*

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

#### *Ангиоедем*

Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). В случай на ангиоедем приемът на рамиприл трябва да се прекрати. Трябва незабавно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след пълно отшумяване на симптомите. Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене и повръщане).

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

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

#### *Анафилактични реакции по време на десенсибилизация*

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

*Серумен калий* При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, при лица на възраст > 70 години, при пациенти с неконтролиран захарен диабет или такива, при които



калиеви соли, калий съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза.

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

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

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, съобщавана е също и костномозъчна супресия. Препоръчва се проследяване на броя на белите кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началната фаза на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия) и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

#### *Етнически различия*

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти. Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да е по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при пациентите от други раси, поради по-честото наличие на хипертония с ниски нива на ренин при чернокожата популация.

#### *Кашлица*

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

#### Свързани с амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

#### Специални популации

##### *Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

##### *Пациенти с нарушена чернодробна функция*

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на АUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.



#### *Старческа възраст*

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

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Свързани с рамиприл

Данните от клинични изпитвания показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) чрез комбинирано използване на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен, е свързана с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването само на едно средство, действащо на RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### *Противопоказани комбинации*

Алискирен-съдържащи продукти: едновременната употреба е строго противопоказана при пациенти със захарен диабет или умерена до тежка бъбречна недостатъчност ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точка 4.3).

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

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

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

#### *Предпазни мерки при употреба*

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

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

#### **Циклоспорин**

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

#### **Хепарин**

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



Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфуозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, тетразозин): Може да се очаква повишен риск от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици).

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопроterenол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: Препоръчва се 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 АСЕ инхибиторите и поради това може да се увеличи неговата токсичност. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин: Могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина: Трябва 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 до хиперкалиемия.

Триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол): Повишена честота на хиперкалиемия се наблюдава при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и триметоприм или комбинацията с фиксирани дози триметоприм и сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол).

mTOR инхибитори или DPP-IV инхибитори: Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства като mTOR инхибитори (напр. темсирулимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. При започване на лечение се изисква повишено внимание.

#### Свързани с амлодипин

*Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин*

СУР3А4 инхибитори: Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

СУР3А4 индуктори: При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летално камерно мъждене 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 блокери на





калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

Не се препоръчва приложение 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.

*Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти*

Ефектите на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслаждат към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

При клинични изпитвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин: Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със симвастатин като монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.

Такролимус: При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

*Бременност*

##### Свързани с рамиприл

Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ 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 АСЕ 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 АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибитори 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. точка 5.3). В случай на експозиция на АСЕ инхибитори от втория триместър на бременността натаатък се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигоурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

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



Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

#### *Кърмене*

##### Свързани с рамиприл

Поради недостатъчна информация за употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2) не се препоръчва приложение на рамиприл, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

##### Свързани с амлодипин

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

#### *Фертилитет*

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тамайра може да оказва слаб или умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. симптоми на хипотония като замаяване, главоболие, умора) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини). Това може да се случи особено в началото на лечението или при преминаване от други препарати. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Резюме на профила на безопасност*

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции, свързани с хипотония. Сериозните нежелани реакции включват инсулт, инфаркт на миокарда, ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора.

Честотата на нежеланите реакции се определя чрез използване на следната конвенция: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

*Списък на нежеланите реакции в табличен вид*



Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщавани по време на лечение с рамиприл и амлодипин поотделно:

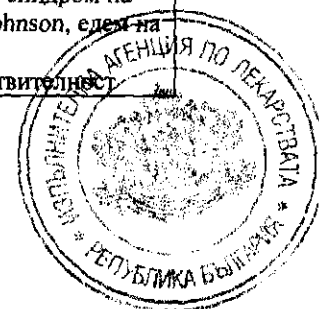
Системо-органен клас	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижен брой на тромбоцитите	
	Много редки		Левкоцитопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костномозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система	Много редки		Алергични реакции
	С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени 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 натрия в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Обърканост
	С неизвестна честота	Нарушено внимание	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяване	Сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Вертиго, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия



	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести		Зрителни смущения (включително диплопия)
	Нечести	Зрителни смущения, включително замъглено виждане	
	Редки	Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Тинитус
	Редки	Увреждане на слуха, тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Миокардна исхемия, включително стенокардия или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, сърцебиене, периферен едем	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки		Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Стеноза на съдовете, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	Синдром на Raynaud	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Диспнея
	Нечести	Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Абдоминална болка, гадене, диспепсия, промяна в ритъма на дефекация (включително диария и запек)



	Нечести	Панкреатит (случаи с летален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата	Повръщане, сухота в устата
	Редки	Глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени нива на чернодробните ензими и/или свързания билирубин	
	Редки	Холестатична жълтеница, увреждане на чернодробните клетки	
	Много редки		Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с летален изход)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, обикновено макуло-папулозен	
	Нечести	Ангиоедем (изключително рядко, обструкцията на въздухоносните пътища в резултат на ангиоедем може да има летален изход) сърбеж, хиперхидроза	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	
	Много редки	Реакция на фоточувствителност	Ангиоедем, еритема, мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност



	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Оток на глезена, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протейнурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Миктурия, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Нечести	Преходна еректилна импотентност, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести		Оток
	Чести	Гръдна болка, умора	Астения, умора
	Нечести	Пирексия	Гръдна болка, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Повишено телесно тегло, понижено телесно тегло

\* най-често свързани 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: + 359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Свързано с рамиприл

##### Симптоми

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори, могат да включват изразена 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.

##### Лечение



Предлаганите мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа-1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

#### Свързано с амлодипин

Опитът с предумишлено предозиране при хора е ограничен.

#### *Симптоми*

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с летален изход. Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

#### *Лечение*

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и поддържане на циркулаторния обем и диурезата. При условие че няма противопоказания, за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да се приложи вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали. В някои случаи стомашната промивка може да е полезна. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, от диализа не би имало полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и блокери на калциевите канали, АТС код: C09BB07

#### Рамиприл

#### *Механизъм на действие*

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

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Средният отговор към монотерапия с ACE инхибитор е по-слаб при чернокожи (афро-карибски произход) пациенти с хипертония (обикновено популация с хипертония с ниски нива на ренин) отколкото при пациентите от други раси.

#### *Фармакодинамични ефекти*

#### *Антихипертензивни свойства:*

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. Обикновено няма големи промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация.



Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на единична доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на единична доза обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на единична 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 траен при дългосрочна терапия в продължение на 2 години.

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Сърдечно-съдова профилактика*

Проведено е плацебо-контролирано изпитване за профилактика (проучването HOPE), при което рамиприл е добавен към стандартната терапия при повече от 9200 пациенти. В изпитването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване вследствие на атеротромботична сърдечно-съдова болест (анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт или периферна артериална болест) или захарен диабет с поне един съпътстващ рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишен общ холестерол, ниско ниво на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене).

Изпитването показва, че рамиприл статистически значимо понижава честотата на миокарден инфаркт, сърдечно-съдова смърт и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първична комбинирана крайна точка).

Таблица 1. Основни резултати от изпитването HOPE				
	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен интервал)	p-стойност
Всички пациенти	N = 4 645	N = 4 652		
Първична комбинирана крайна точка	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Миокарден инфаркт	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Сърдечно-съдова смърт	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Инсулт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Вторични крайни точки				
Обща смъртност	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимост от реваскуларизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Усложнения, свързани с диабет	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Изпитването MICRO-HOPE, подпроучване на HOPE, изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към настоящата схема на лечение спрямо плацебо при 3577 пациенти > 55-годишна възраст, като мнозинството са с диабет тип 2 (и поне един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертония.

Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) от тези на плацебо развиват доказана нефропатия, което съответства на RRR (съотношение на относителния риск) – 24%, 95% CI [3-40], p = 0,027.





### Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани изпитвания [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 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – клинично проучване Нефропатия при диабет на Министерство по въпросите на ветераните на САЩ)] проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружена с данни за вторично засягане на органи. VA Nephron-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху изхода по отношение на бъбреците и/или сърдечно-съдовата система и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. 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 (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – Клинично проучване на 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 добавяне 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 имат числено по-висока честота в групата на алискирен, отколкото в плацебо-групата, 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, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, пациентите са получавали ниска, средна или висока доза рамиприл, за достигане на плазмени концентрации на рамиприлат, отговарящи на дозовия диализон 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 в крайната точка за намаляване на систолното кръвно налягане, но при най-високата доза е понижил диастолното кръвно налягане. При деца с потвърдена хипертония при средни и високи дози рамиприл показва значително понижаване на диастолното и систолното кръвно налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4-седмично, рандомизирано, двойносляпо изпитване за спиране на лечението с повишаване на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% 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 (0,625-2,5 mg), средна доза (2,5-10 mg) или висока доза (5-20 mg)] рамиприл на базата на телесното тегло. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация.

### Амлодипин

#### *Механизъм на действие*

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

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



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.

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

При пациенти с хипертония еднократно дневно прилагане осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие, при приложение на амлодипин не е характерно настъпване на остра хипотония.

Амлодипин не се свързва с нежелани реакции по отношение на метаболизма или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

#### Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

В дългосрочното, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи исхемична болест на сърцето, на установени дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата група пациенти приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток.

#### Профилактика на инфаркт на миокарда (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за заболяемост и смъртност, наречено Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на инфаркт на миокарда (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 (ACE инхибитор), като лечение 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 55 години или по-възрастни, са рандомизирани и проследени средно за 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 документирано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната съставна крайна точка включва летална ИБС или нелетален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p = 0,65. Сред вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната крайна точка за сърдечно-съдови събития) 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). Няма обаче 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 mg амлодипин с плацебо показва, че двете дози понижават систолното кръвно налягане значимо повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

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



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Рамиприл

#### *Абсорбция*

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяване в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значително 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, единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след прием на рамиприл. Плазмени концентрации на рамиприлат в стационарно състояние след прилагане веднъж дневно на обичайните 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%.

#### *Метаболизъм*

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

#### *Елиминиране*

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат се понижава многофазово. Поради неговото силно, насищане свързване с АСЕ и бавната дисоциация 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 да се свързва с рамиприлат.

Единична перорална доза рамиприл не води до откриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно, отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

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 наблюдаваните при индивиди с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

#### *Кърмене*

Единична доза 10 mg рамиприл перорално не води до откриваеми нива в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2-16 години, с тегло > 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл бързо и екстензивно се



е метаболизиран до рамиприлат. Пикови плазмени концентрации на рамиприлат се достигат в рамките на 2-3 часа.

Клирънсът на рамиприлат е тясно свързан с телесното тегло ( $p < 0,01$ ), както и с дозата ( $p < 0,001$ ). Клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с увеличаване на възрастта на децата във всяка дозова група. Дозата от 0,05 mg/kg при деца достига нива на експозиция, сравними с тези при възрастни, лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция, по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg при възрастни.

#### Амлодипин

*Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини:* След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като пикови плазмени концентрации се достигат между 6 и 12 часа след приложение. 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 амлодипина в кръвта е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

#### *Биотрансформация/елиминиране*

Терминалният плазмен полуживот е около 35-50 часа и отговаря на приложение веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от основното вещество в непроменен вид и 60% от метаболитите.

#### *Чернодробно увреждане*

Налични са много ограничени клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и увеличаване на AUC с приблизително 40-60%.

#### *Старческа възраст*

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади пациенти. При пациентите в старческа възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Увеличаването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност съответстват на очакваните за съответната възрастова група.

#### *Педиатрична популация*

Популационно фармакокинетично проучване е проведено 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 между 1,25 mg и 20 mg, прилагани 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 интериндивидуална вариабилност в експозицията. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Свързани с рамиприл

Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение, са провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са установени и при трите вида. При кучета и маймуни, при дневни дози от 250 mg/kg/ден е наблюдавано значително уголемяване на юкстагломерулния апарат като израз на фармакодинамичното действие на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно 2, 2,5 и 8 mg/kg/ден без вредни ефекти. 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 при 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 проучване за мутагенност чрез използване на няколко системи за тест не показва мутагенни или генотоксични свойства на рамиприл. Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове, получили единична доза рамиприл.

#### Свързани с амлодипин

##### *Репродуктивна токсичност*

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени въз основа на телесното тегло.

##### *Нарушения на фертилитета*

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни, и женски – 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg при хора, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>).

В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени концентрации на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижена плътност на спермата и намален брой на зрелите сперматозоиди и сертолиевите клетки.

##### *Карциногенеза, мутагенеза*

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната, с количества, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки, подобна, а при плъхове два пъти\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m<sup>2</sup>) е близка до максималната поносима доза при мишки, но не и при плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

\* изчислена за пациент с телесно тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

Целулоза, микрокристална  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте, прежелатинизирано  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Натриев стеарилфумарат

#### Състав на капсулата (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

Червен железен оксид (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Желатин

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо



### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PA/алуминий/PVC/алуминий  
Видове опаковки: 14, 28 или 30 твърди капсули  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. ”Г. М. Димитров” № 1  
гр. София 1172, България  
тел.: 02/ 962 54 54  
факс: 02/ 960 37 03  
имейл: info@tchaikapharma.com

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тамайра 5 mg/5 mg твърди капсули: 20160224  
Тамайра 10 mg/5 mg твърди капсули: 20160225

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

Дата на първо разрешаване: 05.07.2016

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни, 2022

