

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тритейс комбо 5 mg/5 mg твърди капсули
Tritace combo 5 mg/5 mg, hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тритейс комбо 5 mg/5 mg: Всяка капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril) и амлодипинов безилат (amlodipine besilate) еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine).

Помощно вещество с известно действие: натрий.

Тритейс комбо: Всяка капсула съдържа 0,26 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Тритейс комбо 5 mg/5 mg: Твърди желатинови капсули, размер номер 1, капаче: матово, розово на цвят, тяло: матово, бяло на цвят. Съдържание на капсулите: бял или почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония при възрастни.

Тритейс комбо е показан като заместваща терапия при пациенти с кръвно налягане, адекватно контролирано с рамиприл и амлодипин, прилагани едновременно в същото дозово ниво.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тритейс комбо не трябва да бъде използван за започване на лечение за хипертония. Дозите на всеки компонент трябва да бъдат индивидуално определени спрямо профила на пациента и контрола на кръвното налягане.

Ако се налага промяна на дозата, режимът на дозиране трябва да бъде индивидуално определен, като се използват първо отделните компоненти рамиприл и амлодипин и след като веднъж са определени, може да се премине към Тритейс комбо.

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

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

За да се определи оптималната начална доза и поддържащата доза за пациенти с бъбречно увреждане, на пациентите трябва да бъде направено индивидуално титриране, чрез използване на самостоятелните компоненти амлодипин и рамиприл.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140233
Разрешение №	62480 / 15-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



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

Амлодипин не се диализира. Амлодипин трябва да бъде прилаган с особено внимание на пациенти, подлежащи на диализа.

Трябва да се проследява бъбречната функция и серумните нива на калия по време на терапията с Тритейс комбо. В случай на влошаване на бъбречната функция, приложението на Тритейс комбо трябва да бъде спряно и заменено от самостоятелните компоненти, адекватно коригирани.

Чернодробно увреждане

Максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

За амлодипин, дозовите препоръки не са установени при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; следователно избора на доза трябва да се направи предпазливо и трябва да се започне с ниските дози (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката на амлодипин не е била изучавана при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да бъде започнат на най-ниската доза и титриран бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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 Тритейс комбо при деца не са установени.

Наличните към момента данни 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 абсорбцията на рамиприл и амлодипин, Тритейс комбо може да бъде приеман независимо от храненето. Препоръчва се Тритейс комбо да бъде приеман по едно и също време на деня.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към рамиприл, амлодипин, други АСЕ (ангиотензин конвертиращ езим) инхибитори, дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свързани с рамиприл

- Едновременната употреба на Тритейс комбо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация (GFR) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж точки 4.4 и 5.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие на предишен 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).
- Хипотензивни или хемодинамично нестабилни състояния.

Свързани с амлодипин

- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява 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 са лекувани едновременно с диуретици, тъй като тези пациенти могат да имат намален обем на телесните течности и/или соли. 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 двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

Специални популации

Бременност:

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. 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 с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:

Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата.

Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, 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 пренатоварване).

- Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.
 - Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония
- Началото на терапията изисква строг медицински контрол.



Старческа възраст

Вижте точка 4.2.

Хирургични интервенции

Препоръчва се ,когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия 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 влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Ангиоедем

Ангиоедем е бил съобщаван при пациенти, лекувани с ACE -инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Рискът от ангиоедем (например подуване на дихателните пътища или езика, с или без нарушения в дишането) може да бъде увеличен при пациенти, приемащи едновременно лекарства които могат да предизвикат ангиоедем, като mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр темсиролимул, еверолимул, сиролимул) вилдаглиптин или неприлизин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил).

Комбинацията на рамиприл с сакубитрил/ валсартан е противопоказна заради увеличаване на риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

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 напълно отшумяване на симптомите.

Интестинален ангиоедем е бил съобщаван при пациенти лекувани с ACE- инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава коремна болка (с или без гадене и повръщане).

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 ACE- инхибиране. Трябва да се обмисли временно прекъсване на рамиприл преди десенсибилизация.

Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с ACE -инхибитори, включително с рамиприл, се наблюдава хиперкалиемия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, възрастни хора (> 70 години), с неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи калиеви соли, калий съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл е наблюдаван Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия. При пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия.. Препоръчва се проследяване на броя бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, 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 бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, вероятно поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Кашлица

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

Свързани с амлодипин

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

Специални популации

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с 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.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC 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 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

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

Бъбречно увреждане

Амлодипин може да се прилага при пациенти в обичайни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Предупреждение относно помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в капсула, така че на практика е „без натрий“.

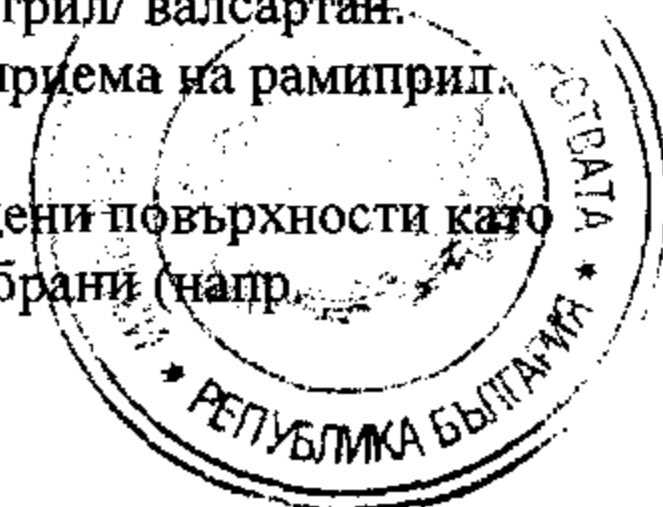
4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с рамиприл

Противопоказани комбинации

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с сакубитрил/ валсартан е противопоказна, тъй като това увеличава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечението с рамиприл не трябва да бъде започвано преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/ валсартан. Сакубитрил/ валсартан не трябва да бъде приеман в рамките на 36 часа след приема на рамиприл.

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр.



полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата (РААС):

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).

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм и фиксирани комбинации със сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин)

Възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, 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 стриктно проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки

Повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли

Екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ-инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин

Могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на 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 развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. При започване на лечение се изисква повишено внимание (вж точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори

Увеличен риск от ангиоедем е бил докладван при едновременната употреба на АСЕ инхибитори и NEP инхибитори (като например рацекадотрил (вж. точка 4.4)).



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, което да повиши риска от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи внимателно клинично проследяване и корекция на дозата.

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).

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

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавачите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

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.

Механистичен таргет на Рапамицин (mTOR) инхибитори
mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са СУР3А инхибитори. Амлодипин е слаб СУР3А инхибитор. При едновременно приложение с mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията спрямо 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 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:

Едновременният прием на многократни дози на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77 % в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.



В клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Вземат се предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран лекарствен продукт при бременност и кърмене:

Тритейс комбо не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността.

Тритейс комбо не се препоръчва по време на кърмене. Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с Тритейс комбо трябва да се взема като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Бременност

Относно рамиприл

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

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE -инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били 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.

Експозицията на терапия с ACE –инхибитор/ Ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) 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 ACE -инхибитори през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Деца, чиито майки са приемали ACE -инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигоурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Относно 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.

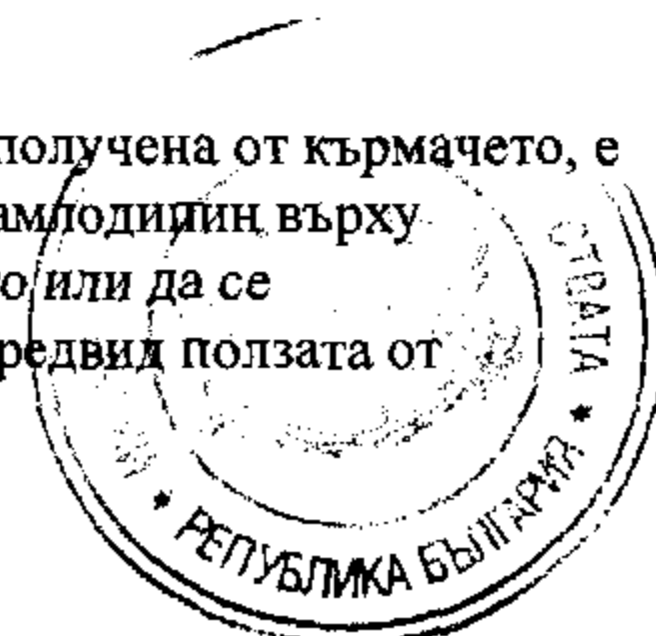
Кърмене

Относно рамиприл

Поради недостатъчна информация относно 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 недоносено кърмаче.

Относно 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 взема като се има предвид ползата от кърменето на 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 мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Тритейс комбо може да оказва слаб или умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Някои нежелани реакции (напр. симптоми при хипотония като замаяване, главоболие, умора) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често съобщаваните нежеланите 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:

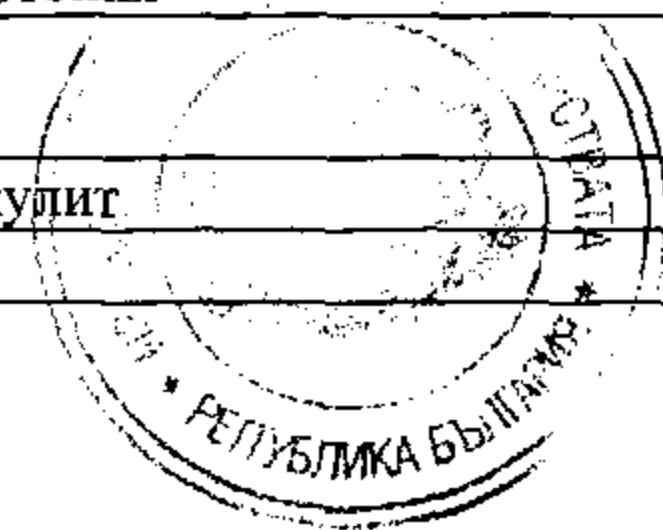
Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

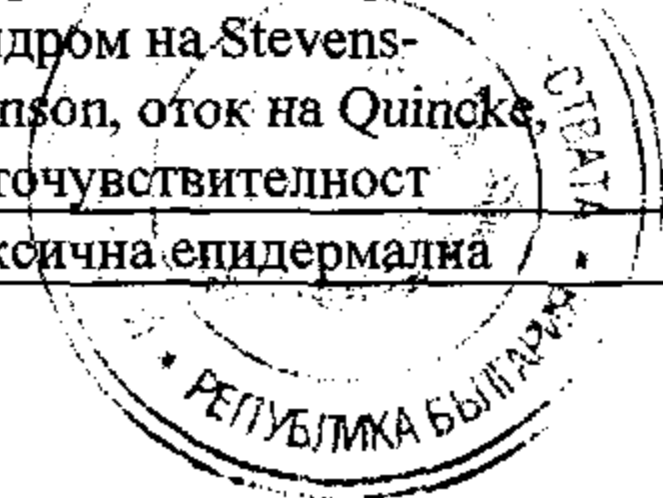
Системо-органен клас	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити	
	Много редки		Левкоцитопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костно- мозъчна 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 нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишено ниво на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, понижен апетит,	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижено ниво на натрия в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Понижено 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	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Редки	Тремор, нарушено равновесие	
	Много редки		периферна невропатия, с повишен мускулен тонус
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести		Зрителни нарушения (включително диплопия)
	Нечести	Зрителни 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 ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем	Аритмия, (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки		Миокарден инфаркт,
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатизъм, синкоп	Зачервяване
	Нечести	Зачервяване	Хипотония
	Редки	Стесняване на съдовете, хипоерфузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	феномен на Raynaud	



	честота		
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 обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек)
	Нечести	Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ -инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, 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	
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишени нива на чернодробните ензими и/ или свързания билирубин,	
	Редки	Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход).	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, обикновено макуло-папулозен	
	Нечести	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алопекция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, уртикария
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза,	
	Много редки	реакция на фоточувствителност	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална	Токсична епидермална



	честота	некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориагичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция	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 протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна импотенция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести		Оток
	Чести	Гръдна болка, умора	Умора, астения
	Нечести	Повишена температура	Гръдна болка, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

* - До голяма степен свързано 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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

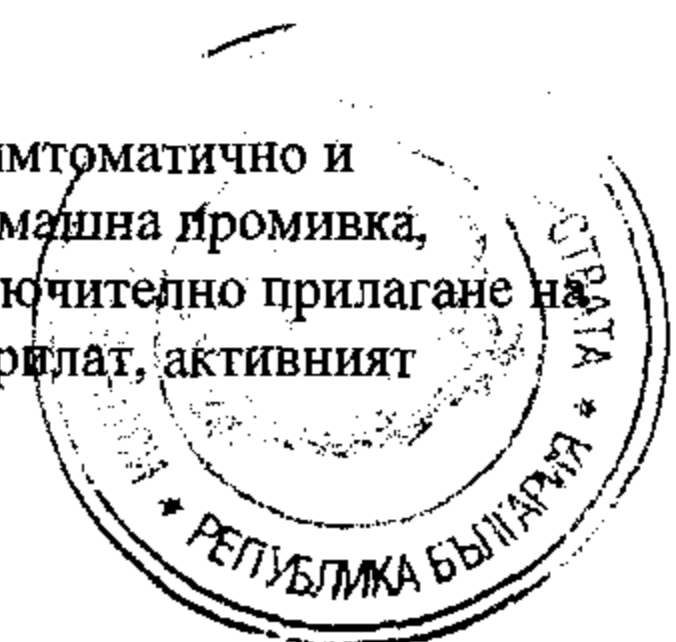
Относно рамиприл

Симптоми

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

Лечение

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамиката, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният



метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообръщение.

Относно амлодипин

Опитът при хора с предумишлено предозирание е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозирание би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозирание 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 предозирание с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, 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 стомашна промивка може да бъде 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 висок процент с плазмените протеини, диализата не е от голямо значение при предозирание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и блокер на калциевите канали,
АТС код: C09 BB07

Отнасящи се за 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 инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

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

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:



Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или 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.

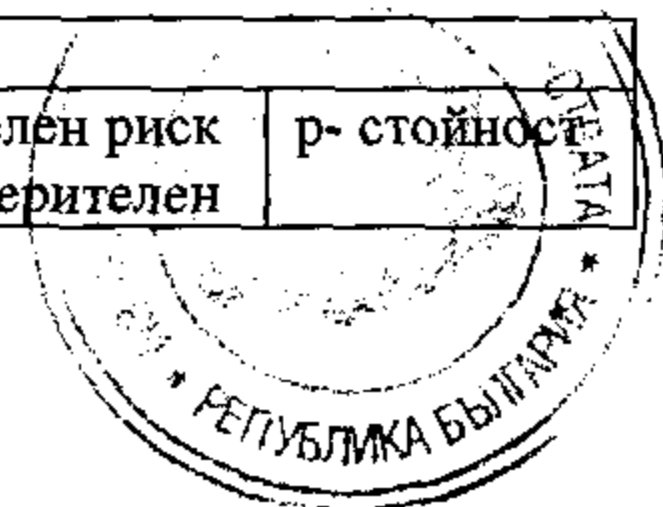
Сърдечно-съдова профилактика

Проведено е плацебо контролирано проучване за профилактика (проучването HOPE), при което рамиприл е бил добавен към стандартната терапия при повече от 9 200 пациенти. Пациентите с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване вследствие атеротромбозна съдова болест (анамнеза за коронарна артериална болест, инсулт или периферна артериална болест) или захарен диабет с поне един съпътстващ рисков фактор (доказана микроалбинурия, хипертония, повишен общ холестерол, ниско ниво на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене) са били включени в изпитването.

Изпитването показва, че рамиприл статистически значимо понижава честотата на миокарден инфаркт, сърдечно-съдова смърт и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първично комбинирани събития).

Таблица 1. Основни резултати от изпитването HOPE

	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен	р- стойност



			интервал)	
Всички пациенти	n=4,645	N=4,652		
Първично 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				
Смърт по всякаква причина	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Необходимост от реваскуларизация	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Хоспитализация поради нестабилна ангина	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

Проучването MICRO-HOPE (подпроучване на HOPE, изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти ≥ 55 годишна възраст, като мнозинството са с диабет тип 2 (и поне един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертоници.

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 24%, 95% CI [3-40], $p=0,027$

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, 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 понижаване на диастолното и систолното кръвно налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4 седмично, с повишаване на дозата, рандомизирано, двойно сляпо, отнемащо изпитване 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 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5mg – 20 mg) рамиприл на база теглото. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация.

Отнасящи се за амлодипин

Механизъм на действие

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.

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране 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.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност



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

Клинично проучване за профилактика на остър сърдечен инцидент (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване – Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен инцидент (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 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 55 години или по-възрастни, са били 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 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 (21,9%). Първичната крайна точка комбинира 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 амлодипина, 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 двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно 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 задължение за подаване резултатите от проучвания с Тритейс комбо при всички субгрупи от педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрично приложение).

5.2 Фармакокинетични свойства

Отнасящи се за 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 значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %. 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 полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат.

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

Бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

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

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

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

Кърмене

Еднократна доза от 10 mg рамиприл перорално не води до откриване на рамиприл в майчиното мляко. Въпреки това ефектът на няколко дози не е известен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е бил изследван при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2 до 16 години, с тегло ≥ 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл бързо и екстензивно се е метаболизирал до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат са възникнали в рамките на 2-3 часа.

Клирънса на рамиприлат е бил тясно свързан с дневника на телесното тегло ($p < 0.01$), също 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.

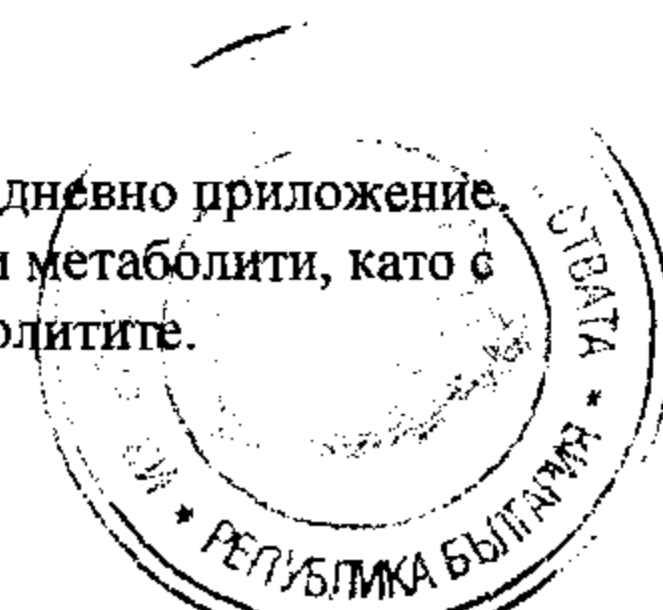
Отнасящи се за амлодипин

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 ч 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 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 с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.



Чернодробно нарушение

Налични са 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

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 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25mg и 20 mg, приемани еднократно 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 съответно при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдаван е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Съобщаваните данни за деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамприл

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

При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юкстагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg/дневно без вредни ефекти.

Изпитванията 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 рамприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Разширено изследване за мутагенност, чрез използване на няколко системи за изследване, не показва, че рамприл притежава мутагенни или генотоксични свойства.

Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове получили еднократна доза рамприл.

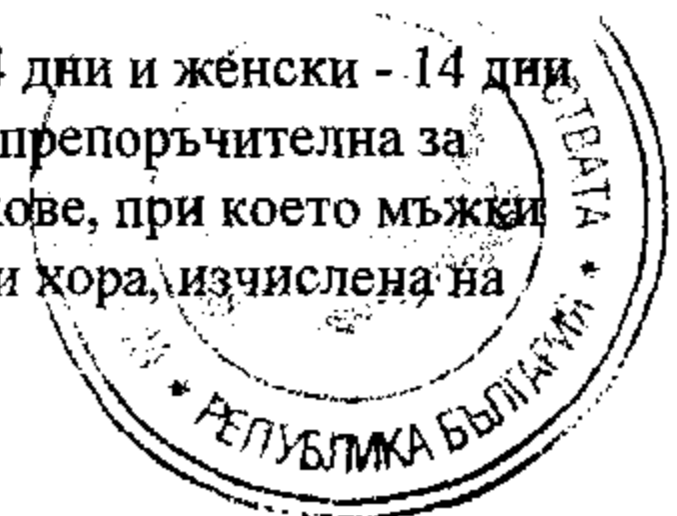
Свързани с амлодипин

Репродуктивна токсичност

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

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). 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 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/m²) 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 капсулите:

Микрокристална целулоза
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев стеарил фумарат

Тяло на капсулата

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

РА/Алуминий/PVC/Алуминий блистери.

Опаковки от: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20140233

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

Дата на първо разрешаване: 30.07.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16/03/2023

