

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Разрешение №

20160220/22/23
B6/MH/Mp-66083-J

24-08-2022

Събрание №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Полпрам 5 mg/5 mg капсули, твърди
Полпрам 10 mg/5 mg капсули, твърди
Полпрам 10 mg/10 mg капсули, твърди

Polpram 5 mg/5 mg capsules, hard
Polpram 10 mg/5 mg capsules, hard
Polpram 10 mg/10 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Полпрам 5 mg/5 mg: Всяка твърда капсула съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (под формата на амлодипинов безилат) (*amlodipine besilate*).

Полпрам 10 mg/5 mg: Всяка твърда капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (под формата на амлодипинов безилат).

Полпрам 10 mg/10 mg: Всяка твърда капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (под формата на амлодипинов безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Полпрам 5 mg/5 mg: Твърди желатинови светлосини капсули, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 3

Полпрам 10 mg/5 mg - Твърди желатинови бели капсули, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 1

Полпрам 10 mg/10 mg - Твърди желатинови сини капсули, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 1

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Полпрам е показан като заместителна терапия за лечение на пациенти с хипертония, адекватно контролирана с отделните продукти, прилагани едновременно в същите дози както в комбинацията, но като отделни лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Възрастни



Препоръчителната дневна доза е една капсула от съответното количество на активното вещество.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия.

Ако е необходимо да се коригира дозировката, дозата на Полпрам може да се промени или може да се помисли за индивидуално титриране на компонентите на свободната комбинация.

Пациенти, лекувани с диуретици

Препоръчва се повишено внимание, защото при тези пациенти може да има дефицит на течности и/или соли. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумният калий (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациентите с чернодробно увреждане лечението с рамиприл трябва да се започва само под строго медицинско наблюдение, а максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Полпрам се препоръчва само при пациенти, които са преминали към 5 mg рамиприл като оптимална поддържаща доза по време на титрирането на дозата на рамиприл.

В случай на чернодробно увреждане елиминирането на амлодипин може да се удължи. Точни препоръки за дозиране на амлодипин не са установени, но поради това при тези пациенти лекарството трябва да се прилага особено внимателно (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане:

За да се намери оптимална начална и поддържаща доза при пациентите с бъбречно увреждане, дозата трябва да се коригира индивидуално, чрез отделно титриране на дозите на компонентите рамиприл и амлодипин (относно подробностите вижте КХП на монокомпонентните лекарствени продукти). Полпрам се препоръчва само при пациенти, които по време на титрирането на дозата на рамиприл са преминали към 5 mg рамиприл като оптимална поддържаща доза.

Дневната доза на рамиприл при пациентите с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс:

- ако креатининовият клирънс е ≥ 60 ml/min, не е необходимо да се коригира началната доза (2,5 mg/ден); максималната дневна доза е 10 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 30-60 ml/min, не е необходимо да се коригира началната доза (2,5 mg/ден); максималната дневна доза е 5 mg;
- ако креатининов клирънс е между 10-30 ml/min, началната доза е 1,25 mg/ден и максималната дневна доза е 5 mg;
- при хипертензивни пациенти на хемодиализа: рамиприл се отделя слабо чрез диализа; началната доза е 1,25 mg/ден и максималната дневна доза е 5 mg; лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след провеждането на хемодиализата.

Амлодипин не се отстранява чрез диализа. Поради това той трябва да се използва предпазливо при пациенти на диализа (вж. точка 4.4).

Бъбречната функция и серумният калий трябва да се проследяват по време на лечение с Полпрам. В случай на влошаване на бъбречната функция, приложението на Полпрам трябва да се спре и неговите компоненти трябва да се дават в адекватно коригирани дози.

Пациенти в старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и последващото титриране на дозата трябва да бъде по-постепенно, поради по-голямата вероятност от нежелани ефекти. При много възрастни пациенти и болни с крехко здраве употребата на Полпрам не се препоръчва.

При пациенти в старческа възраст може да се използват нормални схеми на дозиране на амлодипин, но се препоръчва внимание по време на титриране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация



Наличните понастоящем данни за компонентите рамиприл и амлодипин са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но специфични препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Полпрам е предназначен за перорално приложение.

Полпрам може да се приема веднъж дневно, по едно и също време на деня със или без храна.

Капсулите не трябва да се дъвчат или раздробяват.

4.3 Противопоказания

Във връзка с Полпрам

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови, ACE инхибитори или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Във връзка с рамиприл:

- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или при предходен ангиоедем след прием на ACE инхибитори или АПРБ)
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значителна билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек
- Второ и трето тримесечия на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Рамиприл не трябва да се използва при хипотензивни или хемодинамично нестабилни пациенти
- Едновременната употреба на Полпрам с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременната употреба със сакубитрил/валсартан. Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната приета доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Във връзка с амлодипин:

- Тежка форма на хипотония
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на оттичането на кръвта от лявата камера (напр. голяма степен на аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с рамиприл:

Специални популации

- *Бременност:*

Лечение с ACE инхибитори като рамиприл не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се спре незабавно и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- *Пациенти, изложени на особен риск от хипотония*



- *Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система*
Пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск от остро изразено спадане на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или едновременно приложен диуретик се дава за пръв път или при първо повишаване на дозата.

Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система трябва да се очаква, като е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка форма на хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично значимо препятствие на входящия или изходящия кръвоток на лявата камера (напр. стеноза на аортната или митралната клапа)
- пациенти с унилатерална стеноза на бъбречната артерия с функциониращ втори бъбрек
- пациенти със съществуващ или възможен дефицит на течности или сол (включително пациенти на диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на сериозна операция или по време на анестезия с вещества, които предизвикват хипотония.

Като цяло, препоръчва се преди започване на лечението да се коригира дехидратацията, хиповолемията или дефицита на сол (при пациенти със сърдечна недостатъчност обаче, тази корективна мярка трябва внимателно да се прецени срещу риска от обемно претоварване).

- *Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след МИ*
- *Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

Началната фаза на лечение изисква специално медицинско наблюдение.

- *Пациенти в старческа възраст*
Вижте точка 4.2.

Операция

Препоръчва се лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като рамиприл, по възможност да се преустанови един ден преди операцията.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се оцени преди и по време на лечението и дозата да се коригира, особено в началните седмици на лечение. Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

В случай на ангиоедем, приложението на рамиприл трябва да се преустанови.

Веднага трябва да се предприеме терапия по спешност. Пациентът трябва да се държи под наблюдение в продължение на най-малко 12 до 24 часа и да се изпише след пълно отзвучаване на симптомите.

Интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане).



Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение със рамиприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, инхибитори на mTOR (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). Трябва да се пристъпва с внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациенти, които вече получават АСЕ инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

При АСЕ инхибиране се повишава вероятността за получаване на анафилактични и анафилактоидни реакции към отрова от насекоми и други алергени и тяхната тежест. Трябва да се има предвид временно преустановяване на приема на рамиприл преди десенсибилизиране.

Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като те инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено е незначителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Обаче при пациенти с увредена бъбречна функция и/или пациенти, получаващи калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, също познат като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин-рецепторни блокери при пациенти над 70 години, пациенти с неконтролиран захарен диабет или пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза може да настъпи хиперкалиемия. Калий-съхраняващи диуретици и ангиотензин-рецепторни блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори и трябва да се проследяват серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, са наблюдавани рядко, като се съобщава също и за потискане на костния мозък. Препоръчва се да се проследява броя на белите кръвни клетки, което ще позволи откриването на евентуална левкопения. Препоръчва се по-често проследяване в началната фаза на лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция, болни със съпътстващо колагенно заболяване (напр. лупус еритематозус или склеродерма) и при всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически разлики

АСЕ инхибиторите предизвикват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при нечернокожи пациенти. Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти, вероятно поради по-високата честота на хипертония с ниско рениново ниво при чернокожата хипертензивна популация.

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на терапията. Кашлицата индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлица.



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

Съществуват доказателства, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това, двойното блокиране на РААС посредством комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако терапията с двойно блокиране се счита абсолютно необходима, тя трябва да се провежда само под наблюдението на специалист, като често трябва стриктно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Във връзка с амлодипин:

Хипертензивна криза

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

Сърдечна недостатъчност

По принцип, калциевите антагонисти трябва да се използват предпазливо при пациенти със сърдечна недостатъчност. В едно дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата с плацебо (вж. точка 5.1). Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациентите с увредена чернодробна функция; препоръки за дозиране не са определени. Поради това, лечение с амлодипин трябва да се започва с доза в долната дозова граница и е необходимо повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо бавно титриране на дозата и внимателно проследяване.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Употреба при бъбречна недостатъчност

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с рамиприл

Противопоказани комбинации

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с някои високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). Ако е необходимо такова лечение, трябва да се помисли за използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.



Данните от клиничните изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) при комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Предпазни мерки при употреба

Калий-съхраняващи диуретици калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта: Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, може да настъпи хиперкалиемия у някои пациенти, лекувани с рамиприл. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Трябва да се внимава също, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол. (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, както амилорид. Следователно, комбинацията от рамиприл с по-горе дадените лекарства не се препоръчва. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се употребяват с внимание и често да се мониторира серумният калий.

Циклоспорин

Може да настъпи хиперкалиемия по време на едновременната употреба на ACE инхибитори и циклоспорин. Препоръчва се проследяване на калия.

Хепарин

Може да настъпи хиперкалиемия по време на едновременната употреба на ACE инхибитори и хепарин. Препоръчва се проследяване на калия.

Други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, такролимус)

Може да възникне хиперкалиемия, поради това е необходимо стриктно проследяване на серумния калий.

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

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, 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 появата на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли: Екскрецията на лития може да бъде намалена от ACE инхибиторите и поради това литиевата токсичност може да се увеличи. Трябва да се проследява нивото на лития.

Антидиабетни средства, включително инсулин: може да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на глюкозата в кръвта.



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

Инхибитори на mTOR, рацекадотрил, вилдаглиптин: 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).

Във връзка с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значимо повишение на експозицията на амлодипин. Клиничната проява на тези ФК вариации може да бъде по-изразена при пациентите в старческа възраст. Поради това, може да е необходимо клинично проследяване и коригиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, получаващи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се стриктно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

Индуктори на CYP3A4: Плазмената концентрация на амлодипин може да варира в зависимост от едновременното прилагане на познати индуктори на CYP3A4. Следователно трябва да се проследява кръвното налягане и да се регулира дозата по време на и след едновременна употреба особено на силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да бъде повишена при някои пациенти, което може 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 едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин, да се избягва при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия, и при овладяването на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Антихипертензивното действие на амлодипин допълва ефектите на понижаване на кръвното налягане на други антихипертензивни средства.

Такролимус: Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне тоскичността на такролимус, приложението на амлодипин на пациенти, лекувани с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и адаптиране на дозата на такролимус, когато е подходящо.

Циклоспорин: не са провеждани проучвания за взаимодействие между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на бъбречно-трансплантирани пациенти, където се наблюдава вариране в повишаването на концентрациите (средно 0% - 40%) на циклоспорин. Трябва да се предвиди мониториране на нивата на циклоспорин при бъбречно-трансплантирани пациенти, приемащи амлодипин и да се редуцира дозата на циклоспорин, ако е необходимо.



Симвастатин: едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин, води до 77% повишение на експозицията на симвастатин, сравнено със самостоятелното прилагане на симвастатин.
Ограничете дозата на симвастатин при пациентите, получаващи амлодипин, до 20 mg дневно.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Във връзка с рамиприл:

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първото тримесечие на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първото тримесечие на бременността не са убедителни, но слабо повишение на риска не може да се изключи. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор не се счита за жизнено важна, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лечения с установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се спре незабавно, и, ако е подходящо, трябва да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитор по време на второто и третото тримесечия индуцира фетотоксичност при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. също точка 5.3). В случай на експозиция на ACE инхибитори от второто тримесечие на бременността се препоръчва ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Във връзка с амлодипин:

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

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

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

Кърмене:

Във връзка с рамиприл:

Поради липса на достатъчно информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), приложението на рамиприл не се препоръчва и за предпочитане е по време на кърмене да се прилагат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Във връзка с амлодипин:

Амлодипин се екскретира в майчиното мляко при човека. Пропорцията на майчината доза, получена от кърмачето е определена с интеркартилен обхват 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин при кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с амлодипин.



като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет:

Във връзка с амлодипин:

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Няма достатъчно клинични данни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове се установяват нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Полпрам повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат замаяване, главоболие, умора, отпадналост или гадене, способността за реагиране може да бъде увредена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития, наблюдавани при приложение на рамиприл или амлодипин поотделно, може да бъдат потенциалните нежелани ефекти на Полпрам.

Изчислените честоти на реакциите са класифицирани в съответствие със следната условност: чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (вкл. неутропения или агранулоцитоза, понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити	
	Много редки		Левкопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Костно-мозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия	
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ)	



Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела	
	Много редки		Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишени нива на калий в кръвта	
	Нечести	Анорексия, понижен апетит	
	Много редки		Хипергликемия
	С неизвестна честота	Понижени нива на натрий в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	Безсъние, промени на настроението (вкл. тревожност), депресия
	Редки	Състояние на обърканост	Объркване
	С неизвестна честота	Нарушение на вниманието	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяване	Сънливост, замаяване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Вертиго, парестезии, агеузия, дисгеузия	Синкоп, тремор, дисгеузия, хипоестезия, парестезии
	Редки	Тремор, нарушение на равновесието	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия. В изключителни случаи се съобщава за екстрапирамиден синдром.
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушени психомоторни функции, чувство на парене, паросмия	Екстрапирамидно нарушение



Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение, вкл. замъглено зрение	Зрителни нарушения (вкл. диплопия)
	Редки	Конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Тинитус
	Редки	Увреден слух, тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести		Сърцебиене
	Нечести	Миокардна исхемия, вкл. стенокардия или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, сърцебиене, периферен оток	
	Много редки		Миокарден инфаркт, аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатично понижение на кръвното налягане, синкоп	Зачервяване на кожата
	Нечести	Зачервяване на кожата	Хипотония
	Редки	Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		Васкулит
	С неизвестна честота	Феномен на Raynaud	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	Нечести	Бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, назална конгестия	Диспнея, ринит
	Много редки		Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Коремна болка, гадене
	Нечести	Панкреатит (в изключително редки случаи се съобщава за фатален изход при	Повръщане, диспепсия, променена дефекация (вкл.



		прием на АСЕ инхибитори), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горните отдели на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата	диария и запек), сухота в устата
	Редки	Глосит	
	Много редки		Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими и/или конюгиран билирубин	
	Редки	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Хепатит, жълтеница и повишение на чернодробните ензими (съвместимо предимно с холестаза)
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (в изключително редки случаи с фатален изход)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, по-специално макулопапуларен	
	Нечести	Ангиоедем; в изключително редки случаи обструкцията на дихателните пътища поради ангиоедем може да доведе до фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Алопеция, пурпура, промяна на цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	
	Много редки	Реакция на фоточувствителност	Ангиоедем, <i>erythema multiforme</i>



			уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, реакция на фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, <i>erythema multiforme</i> , пемфигус, влошен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алоpecia	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	Подуване на глезените
	Нечести	Артралгия	Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишено количество на отделената урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Нарушено уриниране, никтурия, полиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	Импотентност, гинекомастия
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, умора	Оток, умора
	Нечести	Пирексия	Болка в гърдите, астения, болка, неразположение
	Редки	Астения	
Изследвания	Нечести		Повишено телло, понижено телло

Педиатрична популация



Безопасността на рамиприл е проследена при 325 деца и юноши на възраст от 2-16 години по време на 2 клинични изпитвания. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите събития са подобни на тези при възрастните, честотата на следните реакции е по-висока при децата:

- Тахикардия, назална конгестия и ринит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация, а „нечести“ (т.е. $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) във възрастната популация.
- Конюнктивит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация, а „редки“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) във възрастната популация.
- Тремор и уртикария – „нечести“ (т.е. $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в педиатричната популация, а „редки“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) във възрастната популация.

Общият профил на безопасност на рамиприл при педиатричните пациенти не се различава значимо от профила на безопасност при възрастните.

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

Във връзка с рамиприл:

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибиторите, може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да се наблюдава стриктно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчителните мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, приложение на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително приложение на алфа₁-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява слабо от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

Във връзка с амлодипин:

Опитът с амлодипин при преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми:

Наличните данни за амлодипин предполагат, че значителното предозиране може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятна рефлекторна тахикардия. Има съобщени случаи на изразена и вероятно продължителна системна хипотония и до включително шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение:

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, изисква активно сърдечно-съдово поддържане, включително често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата.



Приложението на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, ако няма противопоказание за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка може да бъде от полза в някои случаи. При здрави доброволци е доказано, че употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg понижава степента на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с протеините, няма вероятност диализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и калциеви антагонисти
АТС код: C09 BB07

Механизъм на действие на рамиприл:

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активното вазоконстрикторно вещество ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинина водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира също и освобождаването на алдостерон, рамиприлат предизвиква намаление на секрецията на алдостерон. Средностатистически, повлияването от монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертензивни пациенти (обикновено хипертензивна популация с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Приложението на рамиприл предизвиква изразено понижаване на периферната артериална резистентност. Обикновено няма значителни промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация. Приложението на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение, без компенсаторно повишение на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на единична доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Максималният 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 се проявява след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект се поддържа при дълготрайна терапия, продължаваща 2 години.

Рязкото преустановяване на рамиприл не води до бързо и прекомерно „rebound“ повишаване на кръвното налягане.

Две големи рандомизирани, контролирани клинични изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или захарен диабет тип 2 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 резултати и смъртност, а се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид техните подобни фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими също и за другите ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Поради това, ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) 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 рано поради повишен риск от нежелани последици. Както случаите на сърдечно-съдова смърт, така и на инсулт са бройно по-чести в групата с алискирен отколкото в групата с плацебо, а нежеланите събития и сериозните нежелани събития от специален интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата с алискирен отколкото в групата с плацебо.

Механизъм на действие на амлодипин:

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от групата на дихидропиридините (блокери на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

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

- Амлодипин дилатира периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу които сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбремняване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.
- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също и дилатация на основните коронарни артерии и коронарни артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород за миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

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

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава общото време на физическо натоварване, времето до началото на стенокарден пристъп и времето до депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардни пристъпи, така и приема на таблетка глицерил тринитрат.

Амлодипин не е свързан с никакви метаболитни нежелани ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС):

Ефективността на амлодипин за предотвратяване на клинични събития при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в едно независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 1 997 пациенти - Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). От тези пациенти 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 болни са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо в допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации поради стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

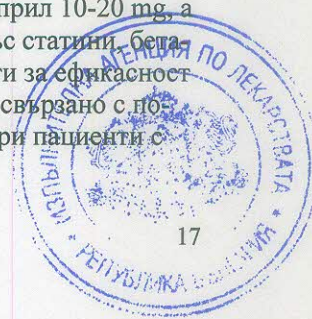


Таблица 1. Честота на значимите клинични събития от CAMELOT

Честота на сърдечно-съдови събития, бр. (%)				Амлодипин спр. плацебо	
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Коефициент на риска (95% ДИ)	р-стойност
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация поради стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	4 (0,6)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	2 (0,3)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Преживян сърдечна арест	0	5 (0,8)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявило се периферно съдово заболяване	5 (0,8)	4 (0,6)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност:

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

Едно плацебо-контролирано проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, показва, че амлодипин не води до повишение на риска от смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост от сърдечна недостатъчност.

В едно проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, лекувани със стабилни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация приложението на амлодипин е свързано с повече съобщения за белодробен оток.

Клинично изпитване за профилактично лечение на сърдечен пристъп (ALLHAT):

Проведено е едно рандомизирано двойносляпо проучване, оценяващо заболяемостта-смъртността, наречено „Клинично изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп“ (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), за сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.



Общо 33 357 хипертензивни пациенти на възраст 55 години или по-възрастни са рандомизирани и проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко един допълнителен рисков фактор за ИБС, включително прекаран миокарден инфаркт или инсулт > 6 месеца преди включването 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 чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене в настоящия момент (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 (95% ДИ(0,90-1,07) $p=0,65$). Сред вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (компонент от съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е значимо по-висока в групата с амлодипин в сравнение с групата с хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, (95% ДИ [1,25-1,52] $p<0,001$)). Няма обаче значима разлика в смъртността по всякакви причини между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон, RR 0,96 (95% ДИ [0,89-1,02] $p=0,20$).

Педиатрична популация

Във връзка с рамиприл

В едно рандомизирано, двойносляпо клинично проучване с участието на 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% есенциална хипертония) на възраст от 6-16 години пациентите получават ниска, средна или висока доза рамиприл за постигане на плазмени концентрации на рамиприлат, съответстващи на дозовите граници при възрастни от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. След 4 седмици рамиприл е неефективен по отношение на крайната точка за понижаване на систоличното кръвно налягане, но понижава диастоличното кръвно налягане в най-високата доза. Както със средната, така и с високата доза на рамиприл се постига значимо понижение и на систоличното, и на диастоличното кръвно налягане при деца с потвърдена хипертония.

Този ефект не се наблюдава при 4-седмично, рандомизирано, двойносляпо проучване с ескалация на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст от 6-16 години (75% есенциална хипертония), където и диастоличното, и систоличното кръвно налягане показват скромнен „rebound“ ефект, но не и статистически значимо връщане към изходното ниво при всичките три дозови нива, тествани при ниска доза (0,625 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5 mg – 20 mg) рамиприл въз основа на теглото. Рамиприл не показва линейна зависимост от дозата в проучваната педиатрична популация.

Във връзка с амлодипин

В едно проучване с участието на 268 деца на възраст от 6-17 години с предимно вторична хипертония сравнението на доза от 2,5 mg и доза от 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че двете дози понижават систоличното 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 детската възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртността в зряла възраст също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Във връзка с рамиприл

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт: максимални плазмени концентрации на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в урината, степента на абсорбция е най-малко 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%.



Максимални плазмени концентрации на рамиприлат, единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Равновесните плазмени концентрации на рамиприлат след приложение веднъж дневно на обичайните дози рамиприл се достигат след около четири дни на лечение.

Разпределение

Свързването със серумните протеини на рамиприл е около 73%, а на рамиприлат – около 56%.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна.

Плазмените концентрации на рамиприлат се понижават полифазно. Поради мощното му насищащо свързване с АСЕ и бавното дисоцииране от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно приложение на рамиприл веднъж дневно ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа при дози от 5-10 mg и по-продължителен при по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищания се капацитет на ензима за свързване с рамиприлат.

Кърмене:

Една еднократна перорална доза рамиприл от 10 mg не води до измеримо ниво в кърмата.

Ефектът при многократно приложение обаче е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с увредена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционален на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които намаляват по-бавно отколкото при лица с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациентите с увредена чернодробна функция метаболизмът на рамиприл до рамиприлат е забавен поради намалената активност на чернодробните естерази, а плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Максималните концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не се различават от тези, наблюдавани при лица с нормална чернодробна функция.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 педиатрични хипертензивни пациенти на възраст 2-16 години с тегло > 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл бързо и екстензивно се метаболизира до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се достигат в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат корелира в голяма степен с логаритъма на телесното тегло ($p < 0,01$) както и с дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение се повишават с увеличаване на възрастта на децата за всяка дозова група. С доза от 0,05 mg/kg при деца се достигат нива на експозиция, сравними с тези при възрастните, лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg на ден при възрастните.

Във връзка с амлодипин

Абсорбция:

След перорално приложение амлодипин се резорбира добре и максимална плазмена концентрация се достига между 6-12 часа. Оценява се, че абсолютната бионаличност е между 64-80%. Бионаличността на амлодипин не се променя при наличието на храна.



Разпределение:

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. Приблизително 97% от циркулиращото лекарство е свързано с плазмените протеини. Равновесните плазмени нива на амлодипин се достигат след 7 до 8 дни при приложение в последователни дни.

Биотрансформация/елиминиране:

Амлодипин се метаболизира в значителна степен до неактивни метаболити чрез чернодробен метаболизъм, като 10% от изходното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината. Елиминирането от плазмата е бифазно, като терминалният елиминационен полуживот е около 30-50 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане:

Има 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-продължителен полуживот и увеличение на AUC с приблизително 40-60%.

Пациенти в старческа възраст:

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациентите в старческа възраст и по-младите лица.

Има тенденция за понижаване на клирънса на амлодипин, което води до увеличение на AUC и на елиминационния полуживот при пациентите в старческа възраст. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациентите със застойна сърдечна недостатъчност е според очакванията за пациентите от проучваната възрастова група.

Употреба при деца

Проведено е едно популационно ФК проучване при 74 хипертензивни деца на възраст от 1 месец 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 и 20 mg веднъж или два пъти дневно. При деца на възраст от 6 до 12 години и при юноши от 13-17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 L/hr при момчетата и съответно 16,4 и 21,3 L/hr при момичетата. Наблюдавана е голяма интериндивидуална вариабилност на експозицията. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Във връзка с рамиприл

Установено е, че при перорално приложение рамиприл няма остра токсичност при гризачи и кучета.

Проучвания с хронично перорално приложение са проведени при плъхове, кучета и маймуни. Признаци на промени в плазмените електролити и в кръвната картина са открити при трите вида.

Като израз на фармакодинамичната активност на рамиприл се отбелязва изразено увеличение на юкстагломеруларния апарат при кучета и маймуни при дневна дози от 250 mg/kg.

Плъховете, кучетата и маймуните понасят дневни дози от съответно 2, 2,5 и 8 mg/kg без вредни ефекти.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват никакви тератогенни свойства. Фертилитетът не е увреден нито при мъжките, нито при женските плъхове.

Приложението на рамиприл на женски плъхове по време на феталния период и през периода на кърмене предизвиква необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Обширно изследване за мутагенност с използване на няколко тест системи не установява данни за мутагенни или генотоксични свойства на рамиприл.



Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове след приложена еднократна доза рамиприл.

Във връзка с амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват забавяне на датата за раждане, удължена продължителност на раждането и понижена жизнеспособност на малките плъхчета при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена въз основа на mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжките – в продължение на 64 дни, а женските 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* над максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена въз основа на mg/kg, е установено понижено плазмено ниво на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Канцерогенеза, мутагенеза

Плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят дневни нива на дозиране от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (при мишките – близи до, а при плъховете два пъти* над максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* Въз основа на тегло на пациентите от 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържимо на капсулата:

Целулоза, микрокристална

Хипромелоза

Кросповидон (тип В)

Глицерол дибехенат

Капсулна обвивка:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Индиго кармин (E132) (присъства само в концентрациите 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерно фолио от алуминий//ОРА/алуминий/PVC.
28 или 30 капсули в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Полпрам 5 mg/5 mg – Рег. № 20160220
Полпрам 10 mg/5 mg – Рег. № 20160222
Полпрам 10 mg/10 mg – Рег. № 20160223

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

Дата на първо разрешаване: 05.07.2016
Дата на последно подновяване: 24.06.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2022

