КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

VIVACE
ВИВЕЙС

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
К.м РУ 11-10473 - 10475/08.03.05
42 | 5.10.09
6130-6132/02.11.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vivace 2,5 mg таблетки
Vivace 5 mg таблетки
Vivace 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:
Една таблетка Vivace 2,5 mg съдържа Ramipril 2,5 mg.
Една таблетка Vivace 5 mg съдържа Ramipril 5 mg.
Една таблетка Vivace 10 mg съдържа Ramipril 10 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки
Описание:
Vivace 2,5 mg - жълти овални таблетки 10,0 x 5,0 mm с черта от едната страна и продължаваща отстрани с маркировка R2.
Vivace 5 mg - оранжеви овални таблетки 8,8 x 4,4 mm с черта от едната страна и продължаваща отстрани с маркировка R3.
Vivace 10 mg – бели или почти бели, овални таблетки 11,0 x 5,5 mm с черта от едната страна и продължаваща отстрани с маркировка R4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Лечение на бъбречно заболяване:
  - Начална диабетна гломерулна нефропатия, определена от наличие на микроалбуминурия;
  - Проявена диабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1),
  - Проявена недиабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия $\geq$ 3 g/ на ден (вж. точка 5.1).
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острата фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, с начало повече от 48 часа след остър миокарден инфаркт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение
Препоръчва се Vivace да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, Vivace може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).
Vivace трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтроши.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възрастни

Пациенти лекувани с диуретици: След започване на терапия с Vivace, може да настъпи хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които са лекувани едновременно с диуретици. Поради това се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да бъдат с намален обем течности и/или соли.
Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спрян 2 до 3 дни преди началото на терапията с Vivace (вж. точка 4.4).
При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спрян, терапията с Vivace трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и плазмения калий. Последващата дозировка на Vivace трябва да бъде определяна според желаното кръвно налягане.

Хипертония
Дозата трябва да бъде определена индивидуално, според профила на пациента (вижте точка 4.4) и контрола на кръвното налягане.
Vivace може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти.

Начална доза
Vivace трябва да бъде започван постепенно с препоръчителна първоначална доза от 2,5 mg дневно.
При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да настъпи значително понижение на кръвното налягане, след приема на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg и началото на лечението трябва да бъде извършено под медицински контрол (вж. точка 4.4).

Титриране и поддържаща доза
Постепенно дозата може да бъде удвоена през интервал от две до четири седмици за постигане на желаното кръвно налягане; максимално допустимата доза на Vivace е 10 mg дневно. Обикновено дозата се прилага веднъж дневно.

Лечение на бъбречно заболяване

При пациенти с диабет и микроалбуминурия:

Начална доза:
Препоръчаната начална доза е 1,25 mg Vivace веднъж дневно

Титриране и поддържаща доза
В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

При пациенти с диабет и поне един сърдечно-съдов рисков фактор

Начална доза:
Препоръчваната начална доза е 2,5 mg Vivace веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза
В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 5 mg Vivace след една или две седмици и след това до 10 mg Vivace след още две или три седмици. Таргетната дневна доза е 10 mg.

При пациенти с недиабетна нефропатия, определена от макропротеинурия > 3 g/дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Начална доза:
Препоръчваната начална доза е 1,25 mg Vivace веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза
В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Начална доза:
При стабилизирани пациенти на диуретична терапия, препоръчваната начална доза е 1,25 mg дневно.

Титриране и поддържаща доза
Vivace трябва да бъде титриран чрез удвояване на дозата на всеки една до две седмици до максимална дневна доза 10 mg. Предпочита се двукратен дневен прием.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

Начална доза:
48 часа след остър миокарден инфаркт при клинично и хемодинамично стабилни пациенти, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно в продължение на три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се толерира, доза от 1,25 mg два пъти дневно трябва да бъде прилагана два дни преди повишаване до 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да бъде повишена до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се отмени.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти лекувани с диуретици.

Титриране и поддържаща доза
Впоследствие дневната доза се повишава чрез удвояването й на интервали от един до три дни до достигане на таргетната поддържаща доза от 5 mg два пъти дневно.
Когато е възможно поддържащата доза се разделя на два приема дневно.
Ако дозата не може да се повиши до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се отмени. Все още липсва достатъчен опит при лечение на пациенти с тежка (NYHA IV) сърдечна недостатъчност непосредствено след миокарден инфаркт. Ако се вземе решение за лечение на такива пациенти, препоръчва се терапията да бъде започната с 1,25 mg веднъж дневно и всяко повишаване на дозата да бъде извършвано с повишено внимание.

Специални популаци

Пациенти с бъбречно увреждане
Дневната доза при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се определя въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2):

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациенти с чернодробно нарушение (вж. точка 5.2)
При пациенти с чернодробно нарушение, лечението с Vivace трябва да започне само под стриктен медицински контрол и максималната дневна доза е 2,5 mg Vivace.

Старческа възраст
Началните дози трябва да бъдат по-ниски и впоследствие титрирането на дозата трябва да бъде по-бавно, поради по-голямата възможност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. Трябва да се има предвид намаляване на началната доза рамиприл на 1,25 mg.

Педиатрична популация
Vivace не се препоръчва за употреба при деца и юноши до 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или към друг ACE инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим)(вж. точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs)).
- Екстракорпорално лечение водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Рамиприл не трябва да бъде прилаган при пациенти с хипотония или нестабилна хемодинамика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

<u>*Специални популации*</u>
Бременност: Лечение с ACE инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs) не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките планиращи да забременеят, терапията с ACE инхибитори / AIIRAs, 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 / AIIRAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- <u>*Пациенти с особен риск от хипотония*</u>

- *Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата.*

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

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

- *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.

- *Пациенти в 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 хирургичната 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 АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

В случай на ангиоедем, приемът на Vivace 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 отзвучаване на симптомите.

Интестинален ангиоедем е бил съобщаван при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително Vivace (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

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

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с Vivace, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст >70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи калиеви соли, калий съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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).

Неутропения/агранулоцитоза
Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костномозъчна супресия, както и тромбоцитопения и анемия. 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
ACE инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.
Както и другите ACE инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказни комбинации
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 анафилактоидна реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба
Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стрикно 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, тетразозин): може да се очаква увеличаване 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 стриктно проследяване на кръвното налягане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Алопуринол, имуносупресори, 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 Vivace. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

4.6 Бременност и кърмене

Vivace не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ 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 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.

Известно е, че терапията с АСЕ инхибитор / ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIRA) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност"). В случай на експозиция на АСЕ инхибитор през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои странични ефекти (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замайване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реагиране, 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 в началото на лечението или при преминаване от лечение с други продукти към терапия с рамиприл. След първата доза или при последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

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

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгезия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, пароемия
Нарушения на очите		Зрителни смущения, вкл. замъглено	Конюнктивит		

		виждане			
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждане на слуха, тинитус		
Респиратор-ни, гръдни и медиасти-нални нарушения	Непродук-тивна дразнеща кашлица, бронхит, синузит, диспнея	Бронхоспазъм, вкл. обострена астма, запушен нос			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно възпаление, храносми-лателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Панкреатит (изключително рядко са съобщавани случаи с фатален изход при лечение с ACE инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, висока коремна болка в горната част на корема, запек, сухота в устата	Глосит		Автозен стоматит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишени урея и креатинин в кръвта			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив обикновено макуло-папулозен	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносни-те пътища в резултат от ангиоедем с фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Ексфолиати-вен дерматит, уртикария, онихолиза	Фоточувстви-телност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориатичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия			
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишено ниво на калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Понижено ниво на натрий в кръвта
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатизъм, синкоп	Зачервяване	Съдово стесняване, хипоперфузия, васкулит		Феномен на Raynaud
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора	Пирексия	Астения		
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела
Хепато-билиарни нарушения		Повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания билирубин	Жълтеница, холестатична, хепато-целуларно увреждане		Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотенция, понижено либидо			Гинекомастия
Психични нарушения		Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	Състояние на обърканост		Нарушено внимание

4.9 Предозиране

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (със подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка,

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, самостоятелно, АТС код: С09АА05.

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 вазодилататор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и ихибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

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

Фармакодинамични ефекти

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.

Сърдечна недостатъчност:

Като добавка към конвенционалната терапия с диуретици и изборно със сърдечни гликозиди, рамиприл показва ефективност при пациенти с функционален клас II-IV по New-York Heart Association. Лекарството има ползотворни ефекти върху сърдечната хемодинамика (намаляване на налягането при пълнене на лява и дясна камера, намаляване на общата периферна съдова резистентност, повишаване на изходящия сърдечен кръвоток и подобрен сърдечен индекс). Понижава също невроендокринната активация.

Клинична ефикасност и безопасност

Нефропротекция:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Изпитването MICRO-HOPE изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти на поне 55 годишна възраст и по-възрастни (без горна граница на възрастта), 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.
Изпитването REIN е многоцентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване с паралелни групи, целящо оценяване на ефекта от лечението с рамиприл върху честотата на влошаване на степента на гломерулна филтрация (СГФ) при 352 пациенти с нормално артериално налягане или хипертоници (18-70 годишна възраст), страдащи от лека (т.е. средна екскреция на протеин в урина> 1 и < 3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥ 3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. И двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.
Основният анализ на пациентите с най-тежка протеинурия (частта от пациенти преждевременно отстранена, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че средната честота на влошаване на СГФ за месец е била по-ниска при рамиприл, отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) спрямо -0,88 (1,03) ml/min /месец, p = 0,038. Вътрегруповата разлика е била 0,34 [0,03-0,65] за месец, и около 4 ml/ min /година; 23,1% от пациентите в групата на рамиприл достигат комбинираните вторични крайни точки на удвояване концентрацията на изходния серумен креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) спрямо 45,5 % в групата на плацебо (p = 0,02).

Вторична превенция след остър миокарден инфаркт
Изпитването AIRE включва повече от 2 000 пациенти с преходни/персистиращи клинични признаци на сърдечна недостатъчност след доказан миокарден инфаркт. Лечението с рамиприл е започнато 3 до 10 дни след острия миокарден инфаркт. Изпитването, показва че след средно време на проследяване от 15 месеца, смъртността при пациентите лекувани с рамиприл е била 16,9 %, а при пациентите на плацебо -22,6 %. Това означава несъмнено намаляване на смъртността с 5,7 % и намаляване на относителния риск с 27 % (95 % CI [11-40%]).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и матаболизъм

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 %.

Метаболизъм

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Пациенти с 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.

Пациенти с 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета.

Проучвания, включващи продължително перорално приложение са били провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Прежелатинозно нишесте
Натриев стеарилфумарат
Железен оксид жълт (за таблетки от 2,5 и 5 mg)
Железен оксид червен (за таблетки от 5 mg)

6.2 Несъвместимости
Не са известни

6.3 Срок на годност
24 (двадесет и четири) месеца от датата на производство.

6.4 Специални условия на съхранение
При температура под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката
Vivace таблетки 2,5mg и 5mg по 10 броя или 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.
2 блистера по 14 броя таблетки в картонена кутия.

Vivace таблетки 10mg по 7, 10 или 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
2 блистера по 7 броя таблетки в картонена кутия.
4 блистера по 7 броя таблетки в картонена кутия.
1 блистер по 10 броя таблетки в картонена кутия.
3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.
2 блистера по 14 броя таблетки в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне
Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
"Актавис" ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София, България
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА
Vivace tabl. 2,5mg №20050132
Vivace tabl. 5mg №20050133
Vivace tabl. 10mg №20050134

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
08.05.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Октомври 2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *