

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕН

ДАТА П. 6807/03.07.2010

PT-20100054

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВИВОКАР 2,5 mg капсули, твърди
ВИВОКАР 5 mg капсули, твърди
ВИВОКАР 10 mg капсули, твърди

VIVOKAR 2,5 mg capsules, hard
VIVOKAR 5 mg capsules, hard
VIVOKAR 10 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВИВОКАР 2,5 mg капсули, твърди – всяка капсула съдържа 2.5 mg рамиприл,
ВИВОКАР 5 mg капсули, твърди – всяка капсула съдържа 5 mg рамиприл,
ВИВОКАР 10 mg капсули, твърди – всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл.

ВИВОКАР 2,5 mg капсули - съдържа Метил парахидрооксibenзоат (E218), Пропил парахидрооксibenзоат (E216), Сънсет жълто (E 110), Понсо 4R (E124), Кармоизин (E122*);
ВИВОКАР 5 mg капсули - съдържа Метил парахидрооксibenзоат (E218), Пропил парахидрооксibenзоат (E216), Брилянтно синьо (E133), Понсо 4R (E124), Кармоизин (E122*);
ВИВОКАР 10 mg капсули - съдържа Метил парахидрооксibenзоат (E218), Пропил парахидрооксibenзоат (E216), Кармоизин (E122*), Брилянтно синьо (E133).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

ВИВОКАР 2,5 mg Капсули - N 4 от 2,5 mg в оранжево капаче и бяло тяло, съдържащо бял прах.

ВИВОКАР 5 mg Капсули - N 4 от 5,0 mg в тъмночервено капаче и бяло тяло, съдържащо бял прах.

ВИВОКАР 10 mg Капсули - N 4 от 10,0 mg в синьо капаче и бяло тяло, съдържащо бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Профилактика на сърдечносъдовите заболявания: намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с:
 - Изявено атеротромботично сърдечносъдово заболяване (анамнеза за коронарно заболяване или инсулт, или периферна съдова болест) или
 - Диабет и наличието на поне един сърдечносъдов рисков фактор (вж. точка 5.1).
- Лечение на бъбречно заболяване:
 - Начална диабетна гломерулопатия, характеризираща се с наличието на микроалбуминурия;
 - Изявена диабетна гломерулопатия, характеризираща се с наличието на протеинурия при пациенти с поне един сърдечносъдов рисков фактор (вж. точка 5.1),
 - Изявена не диабетна гломерулопатия, характеризираща се с протеинурия ≥ 3 g/ на ден (вж. точка 5.1).
 - Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
 - Вторична профилактика след преживян остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острия фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, започнали 48 часа след острия миокарден инфаркт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение



Препоръчва се ВИВОКАР да бъде приеман по едно и също време всеки ден. Тъй като приемът на храна не променя бионаличността му, ВИВОКАР може да се взема преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2). ВИВОКАР трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

ВИВОКАР не се предлага под формата на капсули с концентрация на активното вещество 1,25 mg. На лекарствения пазар има възможности за избор на лекарствен продукт с концентрация 1,25 mg на рамиприл.

Възрастни пациенти

Пациенти, лекувани с диуретици

След започване на терапия с ВИВОКАР, 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 на телесни течности и/или електролити.

Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спряен 2 до 3 дни преди началото на терапията с ВИВОКАР (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които лечението с диуретик не е прекратено, терапията с рамиприл трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Следва да се проследяват бъбречната функция и калият в серума. Последващата дозировка на ВИВОКАР трябва да бъде адаптирана в съответствие с прицелната стойност на кръвното налягане.

Хипертония

Дозата трябва да бъде определяна индивидуално, според профила на пациента (вижте точка 4.4) и контрола на кръвното налягане.

ВИВОКАР може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти.

Начална доза

Лечението с ВИВОКАР трябва да се започва постепенно с препоръчвана първоначална доза от 2,5 mg дневно.

При пациенти със силно повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да настъпи драстично понижение на кръвното налягане след приема на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg рамиприл и започването на терапията следва да бъде 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 планираното кръвно налягане; максимално допустимата доза на ВИВОКАР е 10 mg дневно. Обикновено дозата се прилага веднъж дневно.

Сърдечносъдова профилактика

Начална доза

Препоръчваната начална доза е 2,5 mg ВИВОКАР веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество, дозата следва постепенно да се увеличава. Препоръчва се удвояване на дозата след една или две седмици лечение и – след още две до три седмици – да се увеличи до поддържаща доза от 10 mg ВИВОКАР веднъж дневно.

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

Лечение на бъбречно заболяване

При пациенти с диабет и микроалбуминурия:

Начална доза:



Препоръчаната начална доза е 1,25 mg рамиприл веднъж дневно

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от поносимостта 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 сърдечносъдов рисков фактор

Начална доза:

Препоръчаната начална доза е 2,5 mg ВИВОКАР веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

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

При пациенти с не диабетна нефропатия, и протеинурия ≥ 3 g/на ден

Начална доза:

Препоръчаната начална доза е 1,25 mg рамиприл веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от поносимостта 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 компенсирани пациенти на диуретична терапия, препоръчаната начална доза е 1,25 mg рамиприл дневно.

Титриране и поддържаща доза

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

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и 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, следва да се приложи доза от 1,25 mg два пъти дневно за 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 спре.

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

Титриране и поддържаща доза

Впоследствие дневната доза се повишава чрез удвояването ѝ на интервали от един до три дни до достигане на 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 прекрати.

Все още липсва достатъчно 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 рамиприл веднъж дневно и всяко повишаване на дозата да бъде извършвано с особено внимание.

Специални групи пациенти

Пациенти с увредена бъбречна функция



Дневната доза при пациенти с увредена бъбречна функция трябва да се определя въз основа на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2):

- ако креатининовият клирънс е ≥ 60 ml/min, не е необходимо адаптиране на началната доза (2,5 mg/дневно); максималната дневна доза е 10 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 30 и 60 ml/min, не е необходимо адаптиране на началната доза (2,5 mg/дневно); максималната дневна доза е 5 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 10 и 30 ml/min, началната доза е 1,25 mg/дневно и максималната дневна доза е 5 mg;
- при хипертоници на хемодиализа: рамиприл се отделя в малка степен чрез диализа; началната доза е 1,25 mg/дневно рамиприл и максималната дневна доза е 5 mg; лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализата.

Пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2)

При пациенти с увредена чернодробна функция, лечението с ВИВОКАР следва да се започва само под стриктен медицински контрол и максималната дневна доза е 2,5 mg ВИВОКАР.

Пациенти в старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и впоследствие титрирането на дозата следва да е по-бавно, поради по-голямата възможност за възникване на нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. Трябва да се обмисли прилагането на редуцирана начална доза рамиприл от 1,25 mg.

Деца

ВИВОКАР не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради недостатъчните данни по отношение на неговата безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества или друг АСЕ-инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим)(вижте точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие предхождащо лечение с АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs))
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори или 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

Специални групи пациенти

Бременност: По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs). При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори / АПРАs, 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/ АПРАs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с особен риск от поява на хипотония

- Пациенти със силно повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Пациентите със силно повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са изложени на риск от внезапно настъпване на значително понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ-инхибитор



или едновременно лечение с диуретик се прилагат за пръв път или при първоначално повишаване на дозата.

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

- пациенти с тежка хипертония;
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност;
- пациенти с хемодинамично значима обструкция на изхода или входа на лява камера (напр. стеноза на аортната или митралната клапа);
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек;
- пациенти, при които има или може да настъпи намаляване обема на телесните течности или електролити (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 обемно натоварване).

- *Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след преживян миокарден инфаркт*

- *Пациенти с риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*
Началната фаза 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 конвертирация 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 да бъде адаптирана, особено през първите седмици от лечението. При пациенти с увредена бъбречна функция се изисква изключително внимателно проследяване (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Ангиоедем

Съобщава се за поява на ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

В случай на ангиоедем, приемът на ВИВОКАР трябва да се прекрати.

Следва веднага да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде държан под наблюдение за поне 12 до 24 часа и изписан след пълно отшумяване на симптомите.

Съобщава се за интестинален ангиоедем при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително ВИВОКАР (вж. точка 4.8). Той се е проявил с коремна болка (с или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Вероятността от поява и тежестта на анафилактичните и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени е повишена при АСЕ инхибиране. Трябва да се обмисли временно прекъсване на ВИВОКАР преди десенсибилизация.

Хиперкалиемия



При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с ВИВОКАР, е наблюдавана 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 плазмените нива на калия, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, съобщавано е също и за потискане функцията на костния мозък. Препоръчва се проследяване на броя на левкоцитите, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите. Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен по отношение понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, вероятно поради по-голямата честота на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Кашлица

При употребата на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица следва да се разглежда в диференциалната диагноза на кашлица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени high-flux мембрани (напр. полиакрилнитрилни 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 настъпи хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прием на голямо количество алкохол, баклофен, алфуозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): следва да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретиците).

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

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: повишена вероятност за поява на хематологични нежелани лекарствени 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. Трябва да се проследяват нивата на литий.
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 ВИВОКАР. Освен това, едновременното лечение с АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до по-голям риск от влошаване на бъбречната функция и по-значително повишаване на калия.

4.6 Бременност и кърмене

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след излагане на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но не може да бъде изключено леко повишаване на риска. При пациентките, планиращи бременност, лечението 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 необходимо. 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 лечението с АСЕ-инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор през втория триместър на бременността се препоръчва ехографско верифициране на бъбречната функция и черепа. Новородените, 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), той не се препоръчва; за предпочитане е алтернативно лечение с лекарствен продукт с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено за новородено или недоносено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани лекарствени реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реагиране и следователно представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено в началото на лечението или при смяна на лекарствения продукт. След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за период от няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции, дължащи се на 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 терминология:



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

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
<u>Сърдечни нарушения</u>		Миокардна исхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>		Еозинофилия	Понижен брой левкоцити (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен еритроцитен брой, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия
<u>Нарушения на нервната система</u>	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, агезия, дисгезия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, включително о исхемичен инсулт и транзиторни исхемични атаки, нарушени психомоторни умения, усещане за парене, паросмия
<u>Нарушения на очите</u>		Зрителни смущения, включително замъглено виждане	Конюнктивит		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>			Увреждане на слуха, тинитус		



<u>Респираторни, гръдни и ледиасти нални нарушения</u>	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ-инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата	Глосит		Афтозен стоматит
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишаване на урея, повишаване креатинин.			
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Обрив, обикновено макулопапулозен	Ангиоедем; изключително рядко обструкцията на дихателните пътища в резултат на ангиоедем може да има фатален изход; сърбеж,	Ексфолиати вен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакция на фоточувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазис еритематозен



		хиперхидроза			дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или enanтем, алопеция
<u>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан</u>	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия			
<u>Нарушени я на метаболиз ма и храненето</u>	Повишено ниво на калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Понижено ниво на натрия в кръвта
<u>Съдови нарушения</u>	Хипотония, ортостатич но понижаване на кръвното налягане, синкоп	Зачервяване	Стесняване на съдовете, хипоперфуз ия, васкулит		Феномен на Рейно
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Гръдна болка, умора	Повишена температура	Астения		
<u>Нарушения на имунната система</u>					Анафилактич -ни или анафилактои дни реакции, повишени антинуклеарн и антители
<u>Хепато- билиарни нарушения</u>		Повишени ензими, отразяващи функцията на черния дроб и/ или директен	Холестатична жълтеница, хепатоцелулар но увреждане		Остра чернодробна недостатъч ност, холестатичен или цитолитичен



		билирубин			хепатит (изключително рядко с фатален изход).
<u>Нарушения на половата система и гърдата</u>		Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо			Гинекомастия
<u>Психични нарушения</u>		Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост	Състояние на обърканост		Нарушено внимание

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, АТС код: C09AA05.

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 разграждането на активния вазодилататор брадикинин. Намалената продукция на ангиотензин II и инхибирането 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-карибската раса) пациенти с хипертония (обикновено популация с ниско-ренинова хипертония), отколкото при не чернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:



Прилагането на рамиприл води до значително намаляване на периферната артериална резистентност. Обикновено 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 при продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект се поддържа при дългосрочна терапия, продължаваща 2 години.

Рязкото прекратяване на приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен rebound ефект на повишаване на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност:

Като добавка към конвенционалната терапия с диуретици и изборно със сърдечни гликозиди, рамиприл е ефективен при пациенти с функционален клас II-IV по NYHA. Лекарственият продукт има благоприятни ефекти върху сърдечната хемодинамика (намаляване на налягането при пълнене на лявата и дясната камера, намаляване на общата периферна съдова резистентност, повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс). Понижава също невроендокринната активация.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечносъдова превенция/Нефропротекция:

Проведено е плацебо-контролирано проучване за превенция (НОРЕ), при което рамиприл е бил добавен към стандартната терапия при повече от 9 200 пациенти. В проучването са включени пациенти с повишен кардиоваскуларен риск, след атеротромботично сърдечносъдово заболяване (анамнеза за коронарна болест, инсулт или периферно-съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишен общ холестерол, ниска стойност на холестерола в липопротеините с висока плътност или тютюнопушене).

Изследването показва, че рамиприл статистически значимо понижава честотата на миокарден инфаркт, смърт поради сърдечно-съдово заболяване и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първични комбинирани събития).

Основни резултати от проучването НОРЕ

	Рамиприл %	Плацебо %	Относителен риск (95% доверителен интервал)	p-стойност
Всички пациенти	n=4 645	n=4 652		
Първични комбинирани събития	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Миокарден инфаркт</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Сърдечносъдова смъртност</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Инсулт</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i><0,001</i>
Вторични крайни				



цели				
Смърт поради каквато и да е причина	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимост от реваскуларизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Хоспитализация поради деколтензирана сърдечна недостатъчност	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Усложнения, свързани с диабет	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Изследването MICRO-HOPE, предварително планирано подпроучване в рамките на HOPE, изучава 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 допълнителен сърдечносъдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертонии.

Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) от тези на плацебо развиват изявена нефропатия, което съответства на относително намаляване на риска с 24%; 95% доверителен интервал [3-40], p=0,027.

REIN е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи, плацебо-контролирано проучване, целящо оценяване на ефекта от лечението с рамиприл върху влошаването на гломерулната филтрация (ГФ) при 352 пациенти с нормално или повишено артериално налягане (на възраст 18-70 години), с лека протенурия (т.е. средна екскреция на белтък в урината > 1 и < 3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥ 3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. Двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.

Основният анализ на пациентите с най-тежкостепен на протенурия (частта от пациенти, преждевременно отстранена, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че средната степен на влошаване на ГФ за месец е била по-ниска в групата на рамиприл, отколкото в групата на плацебо; -0,54 (0,66) спрямо -0,88 (1,03) ml/min /месец, p = 0,038. Следователно 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 цели на удвояване на изходния серумен креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) спрямо 45,5 % в групата на плацебо (p = 0,02).

Вторична превенция след преживян остър миокарден инфаркт

Проучването AIRE включва повече от 2 000 пациенти с преходни/персистиращи клинични признаци на сърдечна недостатъчност след преживян миокарден инфаркт. Лечението с рамиприл е започнато 3 до 10 дни след появата на острия миокарден инфаркт. Данните от проучването сочат, 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 общо намаляване на смъртността с 5,7 % и намаляване на относителния риск с 21 % (95 % доверителен интервал [11-40%]).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм
Абсорбция



След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт: пикови плазменни концентрации на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз основа на откриваемостта в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се влияе съществено от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %.

Пикови плазмени концентрации на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Steady state плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане на обичайни дози рамиприл веднъж дневно се достигат до към четвъртия ден от лечението.

Разпределение

Свързването на рамиприл с плазмените протеини е около 73 %, а това на рамиприлат - около 56 %.

Метаболизъм

Рамиприл почти изцяло 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 полифазово. Поради неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното отделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на рамиприл, веднъж дневно времето на полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълго за по-ниските дози от 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищаемия капацитет на ензима за свързване с рамиприлат.

Еднократна перорална доза рамиприл дава неустановимо ниво на рамиприл и неговия метаболит 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 увредена 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 тях, 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. Установени са данни за промени в плазмените електролити и кръвната картина при трите вида.

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



Проучванията по отношение на репродуктивната токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства. Не се повлиява фертилитетът нито при мъжки, нито при женски плъхове.

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

Обширно проучване за мутагенност, чрез използване на няколко системи за тестване, не показва рамиприл да притежава мутагенни или генотоксични свойства.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулите съдържат:

Прежелатирано царевично нишесте и
Прежелатирано нишесте Lysatab.

Капсули

ВИВОКАР 2,5 mg:

Капаче

Сънсет жълто (E 110),
Понсо 4R (E 124),
Кармоизин (E122*),
Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

Тяло

Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

ВИВОКАР 5,0 mg:

Капаче

Брилянтно синьо (E133),
Понсо 4R (E124),
Кармоизин (E122*),
Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

Тяло

Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

ВИВОКАР 10,0 mg:

Капаче

Кармоизин (E122*),



Брилянтно синьо (E133),
Еритрозин (E127),
Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

Тяло

Титанов диоксид (E171),
Метил парахидрооксибензоат (E218),
Пропил парахидрооксибензоат (E216),
Натриев лаурил сулфат и
Желатин.

6.2 Несъвместимости

Не приложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVdC/алуминиеви блистери, съдържащи капсули. Предлагат се в опаковки от 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 или 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

OZONE LABORATORIES BV

2 Martinus Nijhofflaan, 2624 ES Delft,

Холандия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

ВИВОКАР 2,5 mg капсули, твърди

ВИВОКАР 5 mg капсули, твърди

ВИВОКАР 10 mg капсули, твърди

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

29.09.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

