

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рев. №	20100318/19
Разрешение №	BG/MA/MP-61969-70, 22-03-2023
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамиприл Тева 5 mg таблетки
Ramipril Teva 5 mg tablets

Рамиприл Тева 10 mg таблетки
Ramipril Teva 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рамиприл Тева 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (ramipril).

Рамиприл Тева 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg рамиприл (ramipril).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка Рамиприл Тева 5 mg съдържа 96,47 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Рамиприл Тева 10 mg съдържа 193,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Рамиприл Тева 5 mg таблетки са розови, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с диаметър 6,5 mm, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Рамиприл Тева 10 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с диаметър 9 mm, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

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 ≥ 3 g дневно (вж. точка 5.1)
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острия 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 Рамиприл Тева таблетки да се приемат веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Тъй като приемът на храна не променя бионаличността, Рамиприл Тева таблетки може се приема независимо от храненето (вж. точка 5.1). Рамиприл Тева таблетки трябва да се поглъщат цели с течност. Таблетките не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Възрастни

Пациенти на лечение с диуретици

След започване на лечение с рамиприл може да се наблюдава хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които са на едновременно лечение с диуретици. Поради това се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти може да бъдат с намален обем течности и /или соли.

Ако е възможно, приемът на диуретика трябва да бъде прекратен 2 до 3 дни преди началото на терапията с рамиприл.

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спрял, терапията с рамиприл трябва да започне с доза от 1,25 mg. Трябва да се контролира бъбречната функция и нивото на калий в кръвта. Корекция на дозата трябва да се направи съобразно желаното кръвно налягане.

Хипертония

Дозата трябва да бъде определяна индивидуално според профила на пациента (вж. точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Рамиприл може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с друг вид антихипертензивни лекарствени продукти.

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно.

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се наблюдава значително понижение на кръвното налягане след прием на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg и началото на лечението трябва да бъде под стриктен лекарски контрол (вж. точка 4.4).

Дозата може да се увеличава постепенно на интервал от 2 до 4 седмици в зависимост от ефекта и поносимостта до максимална доза 10 mg веднъж дневно. При незадоволителен ефект на дневна доза от 10 mg, трябва да се обсъди комбинирана терапия с добавяне на втори антихипертензивен лекарствен продукт. Обичайната поддържаща доза е 2,5-5 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 10 mg.

Лечение на бъбречно заболяване

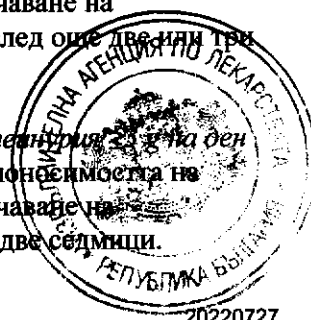
При пациенти с диабет и микроалбуминурия

Препоръчваната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване 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-рисков фактор

Препоръчваната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване на еднократната дневна доза до 5 mg след една или две седмици и до 10 mg след още две или три седмици. Таргетната дневна доза е 10 mg.

При пациенти с недиабетна гломерулна нефропатия определена от протеинурия 2+ или повече на ден
Препоръчваната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.



Симптоматична сърдечна недостатъчност

При стабилизирани пациенти на диуретична терапия, препоръчителната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличава постепенно в зависимост от ефекта и поносимостта, като увеличението трябва да става на интервали от 1-2 седмици. Ако дневната доза е 2,5 mg или по-голяма, тя може да се прилага веднъж дневно или да се раздели на два приема. Максималната дневна доза е 10 mg.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

При клинично и хемодинамично стабилни пациенти 48 часа след остър миокарден инфаркт, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно в продължение на три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се понася добре, тя трябва да се понижи до 1,25 mg два пъти дневно за период от два дни, след което да се увеличи до 2,5 mg веднъж дневно и до 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да бъде увеличена до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се прекрати.

Таргетната поддържаща доза е 5 mg два пъти дневно.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти на лечение с диуретици.

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 започне с 1,25 mg веднъж дневно и всяко увеличение на дозата да се извършва много внимателно.

Специални популации пациенти

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция, дозата трябва да бъде коригирана според стойностите на креатининовия клирънс:

- При пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min, не се налага корекция на началната доза рамиприл (2,5 mg веднъж дневно), максималната дневна доза е 10 mg.
- При пациенти с креатининов клирънс 30-60 ml/min, не се налага корекция на началната доза рамиприл (2,5 mg веднъж дневно), максималната дневна доза е 5 mg.
- При пациенти с креатининов клирънс 10-30 ml/min, началната доза рамиприл е 1,25 mg веднъж дневно, обичайната поддържаща доза е 2,5 mg веднъж дневно, а максималната дневна доза е 5 mg.
- При пациенти с хипертония на хемодиализа: рамиприл се диализира слабо; началната доза е 1,25 mg веднъж дневно, а максималната дневна доза е 5 mg. Лекарственият продукт трябва да се приема няколко часа след хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане началото на лечението с рамиприл трябва да се извършва само под непосредствено лекарско наблюдение. Лечението при такива пациенти трябва да започва с доза от 1,25 mg веднъж дневно, а максимално допустимата дневна доза е 2,5 mg.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Лечението при тези пациенти трябва да започне с по-ниски дози и с по-бавно титриране на дозата и при стриктен контрол на артериалното налягане. Това се налага поради по-голямата възможност от поява на нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти.. Началната доза е 1,25 mg веднъж дневно, обичайната поддържаща доза е 2,5 mg веднъж дневно, а максималната доза е 5 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рамиприл при деца не е установена. Наличните в момента данни за рамиприл са описани в точка 4.8 и точки 5.1, 5.2 и 5.3 на тази КХП, но все още не може да бъдат дадени специфични препоръки относно дозировката.



4.3 Противопоказания

Рамиприл не трябва да се прилага в следните случаи:

- Свръхчувствителност към рамиприл, други АСЕ инхибитори или към някои от помощните вещества, описани в точка 6.1.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (вроден или идиопатичен, например вследствие на предходно лечение с АСЕ инхибитори или АПРА)
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Хипотония или хемодинамично нестабилно състояние
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на рамиприл и 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).
- Съпътстващата употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Това лекарство не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да започва по време на бременност. Освен ако терапията не се счита за изключително необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При доказване на бременност лечението с АСЕ инхибитори/АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система има риск от рязко понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитори или съпътстващ диуретик се приемат за първи път или при начално повишаване на дозата.

Може да се очаква значителна активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходим лекарски контрол, включващ проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично значимо 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, които имат или може да имат 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 корекция на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).



- Пациенти с преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт
- Пациенти с риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония

В началото на лечението е необходим стриктен лекарски контрол.

Пациенти в старческа възраст

Вижте точка 4.2

Хирургични интервенции

Препоръчва се при възможност лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл да бъде прекъснато един ден преди хирургичната процедура.

Проследяване на бъбречната функция

Необходима е оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението и дозата трябва да бъде коригирана, особено през първите седмици от лечението. Особено внимателен контрол е необходим при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация (вж. точка 4.2). Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.4). В случай на ангиоедем лечението с рамиприл трябва да се прекрати и спешно да се назначи подходяща терапия. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран за 12-24 часа или до пълно изчезване на симптомите. Интестинален ангиоедем е бил съобщаван при пациенти на лечение с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене и повръщане).

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

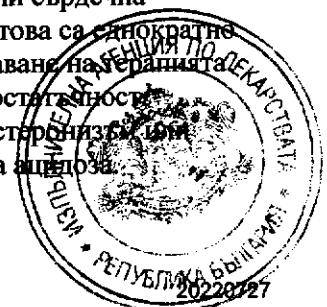
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактичните и анафилактоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ-инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекратяване на лечението с рамиприл преди десенсибилизация.

Серумен калий

При лечение с АСЕ-инхибитори, особено при съществуваща бъбречна и/или сърдечна недостатъчност може да се наблюдава хиперкалиемия. В повечето случаи това са епизодично измерени стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки продължаване на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, старческа възраст (> 70 години), неконтролиран захарен диабет, хипоалдостеронизъм и състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза.



АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия.

Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

В случай че е показана съпътстващата употреба с гореспоменатите продукти се препоръчва редовен контрол на нивата серумния калий (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза. Съобщавана е също и костно-мозъчна супресия, както и тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се контрол на броя на белите кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-чест контрол се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия) и при пациенти на лечение с други лекарствени продукти, които може да доведат до промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Расови различия

АСЕ инхибиторите може да причинят ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите раси. Както и другите АСЕ-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 употреба на АСЕ-инхибитори е съобщавано за кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка. Този продукт може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична реакция (вж. точка 4.3). Ако такова лечение е наложително, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен вид антихипертензивно средство.

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

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

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

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

Циклоспорин

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

Хепарин

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

Такролимус

Възможно е да се наблюдава хиперкалиемия, поради което се налага стриктен контрол 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 увеличен риск от хипотония (вж. точка 4.2).

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопроterenол, добутамин, допамин, епинефрин), които може да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл
Препоръчва се стриктен контрол на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят броя на кръвните клетки
Вероятността от поява на хематологични реакции е повишена (вж. точка 4.4)



Литиеви соли

Екскрецията на литий може да бъде понижена от АСЕ-инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Трябва да се контролират нивата на литий.

Антидиабетни средства, включително инсулин

Може да появят хипогликемични реакции. Препоръчва се контрол на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина

Може да се очаква понижаване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, съпътстващо лечение с АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да се увеличи калиемията.

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на рамиприл не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на рамиприл е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър от бременността не са убедителни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако не се счита за крайно необходима, при пациентки които планират бременност, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори/АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапия с АСЕ инхибитори по време на втория и третия семестър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точки 4.3 и 4.4). Ако през втория или третия триместър на бременността е имало експозиция на АСЕ инхибитор, се препоръчва провеждане на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа на плода. Новородените от майки, които са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене, не се препоръчва приложение на рамиприл. 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 нежелани реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяност) може да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, следователно представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се наблюдава особено в началото на лечението или при преминаване от лечение с други лекарствени продукти. След първата доза или при последващо увеличаване на дозата, не е се препоръчва шофиране или работа с машини в продължение на няколко часа.

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.

Честотите на нежеланите реакции се определят като: много чести (≥ 10), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой на белите кръвни клетки, (включително неутропения или агранулоцитоза) понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилактикоидни реакции, повишени антинуклеарни и антигела
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишени нива на калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Намаление на серумния натрий
Психични нарушения		Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня,	Състояние на обърканост		Нарушения при вниманието



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		включително сънливост			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторн и нарушения усещане за парене, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, включително замъглено виждане	Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждане на слуха, тинитус		
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
Съдови нарушения	Хипотония ортостатизъм синкоп	Зачервяване	Стесняване на съдовете хипоперфузия, васкулит		Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктив на дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, гадене, диария, повръщане	Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключителна рядко при лечение с АСЕ-инхибитори), повишаване стойностите на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво,	Глосит		Афтозен стоматит



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата			
Хепато-билиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните ензими и/или на конюгирания билирубин	Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане		Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко фатален)
Нарушения на кожата и на подкожния тъкан	Обрив, обикновено макулопапулозен	Ангиедем; изключително рядко обструкция на дихателните пътища в резултат на ангиедем, може да бъде с фатален изход, сърбеж, хиперхидроза	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакция на фоточувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе пемфигус, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителния тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протенурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта			
Нарушения на възпроизводителната		Преходна еректилна дисфункция,			



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
система и гърдата		понижено либидо			тия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора	Повишена температура	Астения		

Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е наблюдавана при 325 деца и юноши на възраст от 2 до 16 години в две клинични проучвания. Докато природата и тежестта на нежеланите реакции са били сходни с тези при възрастни пациенти, честотата на следните реакции е била по-висока при деца:

- Тахикардия, назална конгестия и ринит са били “чести” (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация и “нечести” (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при възрастни пациенти.
- Конюнктивит е бил “чест” (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация и “рядък” (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни пациенти.
- Тремор и уртикария са били “нечести” (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) в педиатричната популация и “редки” (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни пациенти.

Обобщеният профил на безопасност на рамиприл в педиатричната популация не се различава съществено от този при възрастни пациенти.

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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптомите свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на абсорбенти) 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 слабо чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, самостоятелно, АТС Код: С09АА05

Механизъм на действие

Рамиприл е пролекарство, което след резорбция в гастроинтестиналния тракт се хидролизира в черния дроб до активен метаболит рамиприлат – мощен дългодействащ АСЕ-инхибитор. Рамиприл предизвиква повишаване на плазмената ренинова активност и понижаване на плазмената концентрация на ангиотензин II и алдостерон. Хемодинамичните ефекти са резултат от редукцията на ангиотензин II, което води до дилатация на периферните съдове и понижаване на съдовата резистентност. Има доказателства, че тъканният АСЕ в по-голяма



степен отколкото циркулиращия АСЕ, е основният фактор определящ хемодинамичните ефекти.

Ангиотензин конвертирацията ензим е идентичен с кининаза II, един от ензимите отговорни за разграждането на брадикинина. Приложението на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане както в изправено, така и в легнало положение на тялото.

Антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след прием на рамиприл; максимален ефект се отчита 3-6 часа след приема и продължава поне 24 часа след прилагане на обичайната доза. Максимален антихипертензивен ефект при продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия, продължаваща 2 години.

Резултатите от едно голямо клинично проучване HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) са показали, че рамиприл значително намалява риска от развитие на инсулт, миокарден инфаркт и/или сърдечно-съдова смъртност в групата пациенти с повишен кардиоваскуларен риск, в сравнение с плацебо. Резултатите се отнасят както за пациенти с хипертония, така и за нормотензивни пациенти.

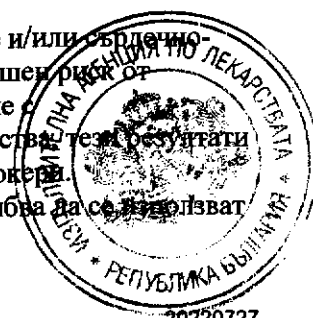
Тези резултати може отчасти да бъдат обяснени с относително слабото понижаване на артериалното налягане установено в проучването (използвайки анализ за стандартна регресия). На базата на предишни проучвания (SECURE, HEART) е избрана доза от 10 mg рамиприл като най-подходяща за постигане на максимално блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РАС). Това и други подобни проучвания са показали, че АСЕ-инхибиторите, включително и рамиприл вероятно оказват и други директни ефекти върху кардиоваскуларната система. Те може би включват антагонизъм на ангиотензин II медираната вазоконстрикция, инхибиция на пролиферацията на съдовата гладка мускулатура и на руптура на левокамерната хипертрофия и позитивен ефект върху фибринолизата. За допълнителна ефективност при диабетичите може би допринасят някои въздействия върху креатининовия клирънс и панкреасния кръвоток.

В случай на изявена нефропатия при пациенти със и без диабет, рамиприл намалява прогресията на бъбречната недостатъчност и развитието на терминална бъбречна недостатъчност, а следователно и нуждата от хемодиализа или бъбречна трансплантация. В случай на начална нефропатия при пациенти със и без диабет, рамиприл намалява степента на протеинурия.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

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 е 45%. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след прием на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат след приложение веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини на рамиприл е около 73%, а на рамиприлат е около 56%.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради силното, насищащо свързване с ACE и бавното разделяне от ензима, рамиприлат има удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

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

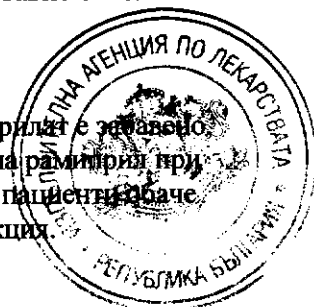
Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

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 креатининия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл 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 хора 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 провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg телесно тегло дневно без вредни ефекти.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не са показали 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 проучване за мутагенност чрез използване на няколко системи за изследване е показало, че рамиприл има мутагенни и генотоксични свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Натриев стеарил фумарат

Рамиприл Тева 5 mg таблетки съдържат още:
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Рамиприл Тева таблетки се предлага в опаковки по 20, 30 и 50 таблетки.

Опаковки от А1/А1 блистери x 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рамиприл Тева 5 mg таблетки - Рег. № 20100318
Рамиприл Тева 10 mg таблетки - Рег. № 20100319

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

Дата на първо разрешаване: 05 май 2010 г.
Дата на последно подновяване: 16 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

