

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РамиХЕКСАЛ 2,5 mg таблетки
RamiHEXAL 2,5 mg tablets

РамиХЕКСАЛ 5 mg таблетки
RamiHEXAL 5 mg tablets

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050529 / 30
Разрешение №	BG/MK/MP-96693-9
Добрение №	1.2.2.-07-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 2,5 mg рамиприл.

1 таблетка съдържа 5 mg рамиприл.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

РамиХЕКСАЛ 2,5 mg таблетки

Бели, елипсовидни, обикновени таблетки, от двете страни с делителна черта, с щампа от едната страна R 2,5.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

РамиХЕКСАЛ 5 mg таблетки

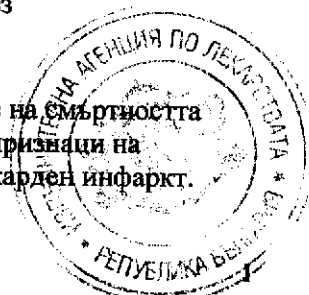
Бели, елипсовидни, обикновени таблетки, от двете страни с делителна черта, с щампа от едната страна R 5.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония.
- Сърдечно-съдова профилактика: намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с:
 - проявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за коронарна болест на сърцето или инсулт, или периферно-съдова болест) или
 - диабет с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1)
- Лечение на бъбречно заболяване:
 - начална диабетна гломерулна нефропатия, която се доказва чрез наличие на микроалбуминурия,
 - проявена диабетна гломерулна нефропатия, която се доказва чрез макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вижте точка 5.1),
 - проявена недиабетна гломерулна нефропатия, която се доказва чрез макропротеинурия ≥ 3 g/ден (вижте точка 5.1).
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността през острата фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, когато се започне 48 часа след остър миокарден инфаркт.



4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчително е РамиХЕКСАЛ да се приема всеки ден по едно и също време на деня. РамиХЕКСАЛ може да се приема преди, по време или след хранене, тъй като приема на храна не променя неговата бионаличност (вж. точка 5.2). РамиХЕКСАЛ трябва да се приема с течност. Не трябва да се сдъвква или счупва.

Възрастни

Пациенти, лекувани с диуретици

Възможно е при започване на терапията с РамиХЕКСАЛ да възникне хипотония, особено при пациенти, лекувани едновременно с диуретици. Ето защо се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти може да имат дефицит на течности и/или електролити.

Ако е възможно, диуретикът трябва да се прекрати 2-3 дни преди началото на терапията с РамиХЕКСАЛ (вижте точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които приема на диуретик не е прекратен, терапията с РамиХЕКСАЛ трябва да се започне с доза от 1,25 mg. Трябва да се мониторира бъбречната функция и серумния калий. Последващата дозировка трябва да се подбере според желаното кръвно налягане.

Хипертония:

Дозата трябва да се индивидуализира според профила на пациента (вижте точка 4.4) и контрола на кръвното налягане.

РамиХЕКСАЛ може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни продукти (вж. точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

Начална доза

Лечението с РамиХЕКСАЛ трябва да се започне постепенно с начална препоръчителна доза от 2,5 mg дневно. При пациенти с повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да настъпи силен спад на кръвното налягане след приема на първата доза. При тези пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg и лекарско наблюдение при започване на лечението (вижте точка 4.4).

Титриране и поддържаща доза

Дозата може да се удвоява през интервал от две до четири седмици, докато прогресивно се достигне желаното кръвно налягане; максималната допустима доза РамиХЕКСАЛ е 10 mg дневно. Обикновено дозата се приема веднъж дневно.

Сърдечно-съдова профилактика

Начална доза: препоръчителната начална доза е 2,5 mg РамиХЕКСАЛ веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза: Дозата трябва постепенно да се повишава в зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество. Препоръчително е дозата да се удвои след една или две седмици лечение и, след още две или три седмици, да се повиши до поддържаща доза от 10 mg РамиХЕКСАЛ веднъж дневно.

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

Лечение на бъбречно заболяване

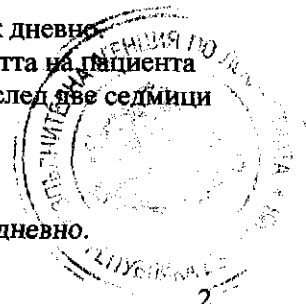
- При пациенти с диабет и микроалбуминурия:

Начална доза: Препоръчителната начална доза е 1,25 mg РамиХЕКСАЛ веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза: Дозата се повишава в зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество. Препоръчва се удвояване на дневната доза до 2,5 mg след две седмици и след още две седмици до 5 mg.

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

Начална доза: Препоръчителната начална доза е 2,5 mg РамиХЕКСАЛ веднъж дневно.



Титриране и поддържаща доза: Дозата се повишава в зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество. Препоръчва се удвояване на дневната доза до 5 mg РамиХЕКСАЛ след една или две седмици и след още две или три седмици до 10 mg РамиХЕКСАЛ. Целта е дневната доза да стигне 10 mg.

- При пациенти с **недиабетна нефропатия и макропротеинурия повече от 3 g/ден:**

Начална доза: препоръчителната начална доза е 1,25 mg РамиХЕКСАЛ веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза: Дозата трябва постепенно да се повишава в зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество. Препоръчва се удвояване на дневната доза до 2,5 mg след две седмици и след още две седмици до 5 mg.

Симптоматична сърдечна недостатъчност

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

Титриране и поддържаща доза: РамиХЕКСАЛ трябва да се титрира чрез удвояване на дозата на всеки една или две седмици до достигане на максимална дневна доза от 10 mg. Приложение в два приема дневно е за предпочитане.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

Начална доза: 48 часа след миокарден инфаркт при клинично и хемодинамично стабилни пациенти, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно за три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се понася добре, доза от 1,25 mg два пъти дневно трябва да се прилага в продължение на два дни преди повишаване до 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да се повиши до 2,5 mg два пъти дневно лечението трябва да се прекрати. Вижте също дозировка при пациенти на лечение с диуретици по-горе в текста.

Титриране и поддържаща доза: Впоследствие дневната доза се повишава чрез удвояване на дозата през интервали от един до три дни до достигане на поддържаща доза от 5 mg два пъти дневно.

Поддържащата доза се разделя при възможност в 2 приема дневно.

Ако дозата не може да се повиши до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се прекрати. Липсва достатъчно опит в лечението на пациенти с тежка (NYHA IV) сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Ако се вземе решение за лечение на тези пациенти, се препоръчва терапията да се започне с 1,25 mg веднъж дневно и повишено внимание да съпътства всяко повишаване на дозата.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Дневната доза при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се базира на креатининовия клирънс (вижте точка 5.2):

- ако креатининовият клирънс е равен или е над 60 ml/min, началната доза (2,5 mg/ден) не трябва да се коригира; максималната дневна доза е 10 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 30 и 60 ml/min, началната доза (2,5 mg/ден) не трябва да се коригира; максималната дневна доза е 5 mg;
- ако креатининовият клирънс е между 10 и 30 ml/min, началната доза е 1,25 mg рамиприл веднъж дневно и максималната дневна доза е 5 mg .
- при хипертоници на хемодиализа: рамиприл се диализира слабо; началната доза е 1,25 mg/ден и максималната доза е 5 mg; лекарствения продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализата.

Пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2)

При пациенти с чернодробно увреждане, лечението с рамиприл трябва да се иницира само под строго лекарско наблюдение и максималната дневна доза е 2,5 mg рамиприл.

Пациенти в старческа възраст



Началната доза трябва да бъде по-ниска, а последващото титриране да бъде постепенно, поради по-голямата вероятност за нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. Трябва да се обмисли по-ниска начална доза от 1,25 mg рамиприл.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рамиприл при деца все още не са установени. Наличните към момента данни за РамиХЕКСАЛ са представени в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но специфични препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или към други АСЕ (ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитори
- ангионевротичен едем в анамнезата (наследствен, идиопатичен или вследствие на приложение на АСЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти)
- съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Рамихексал не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вижте точка 4.5)
- хемодинамично значима билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална при пациенти с един функциониращ бъбрек
- бременност (вж. точка 4.6)
- рамиприл не трябва да се прилага при пациенти с хипотония или в хемодинамично нестабилни състояния.
- едновременното приложение на АСЕ инхибитори – включително рамиприл – или ангиотензин рецепторни антагонисти (ARBs) с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет тип 2 (вж. точки 5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност: АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да се започват по време на бременност. Пациентките, планиращи бременност трябва да сменят лечението с алтернативни антихипертензивни продукти, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор/АПРА не се счете за строго необходимо. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори/АПРА трябва да се прекрати незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вижте точки 4.3 и 4.6).

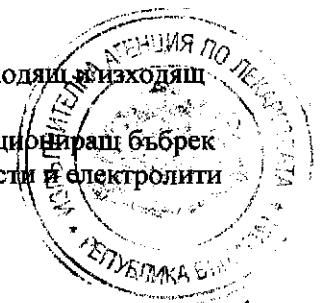
Пациенти, изложени на повишен риск от хипотония

Пациенти с повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

Пациентите с повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон са изложени на повишен риск от остър, изявен спад на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, което се дължи на инхибирането на АСЕ, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се дават за първи път или се повишава дозата им.

Очаква се значително активиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и е необходимо наблюдение от лекар, включително мониториране на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично значима обструкция на левокамерения входящ изходящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които има или са изложени на риск от загуба на течности и електролити (включително пациенти на лечение с диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит



- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия с вещества, предизвикващи хипотония

Най-общо се препоръчва да се коригира дехидратирането, хиповолемията или загубата на електролити преди иницирането на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче, тази корекция трябва внимателно да се прецени спрямо риска от обемно пренатоварване).

Преходна или постоянна сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт

Пациенти изложени на повишен риск от сърдечна или мозъчна исхемия, в случай на остра хипотония

В началната фаза от лечението е необходим строг медицински контрол.

Пациенти в старческа възраст

Вижте точка 4.2.

Хирургични интервенции

Препоръчително е лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл да бъде прекратено при възможност един ден преди операцията.

Мониторирание на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се изследва преди и по време на лечението и дозировката да бъде коригирана, особено през първите седмици от лечението. Необходимо е особено внимателно мониториране при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Съществува риск от нарушение на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Употребата на ACE инхибитори, включително рамиприл, или антагонисти на рецепторите за ангиотензин с алискирен трябва да се избягва при пациенти с бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.5).

Ангиоедем

Съобщава се за ангиоедем при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вижте точка 4.8). Този риск може да бъде по-висок при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR (прицелна молекула на рапамицин при бозайници) инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или неприлизин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил).

Свърхчувствителност/ангиоедем

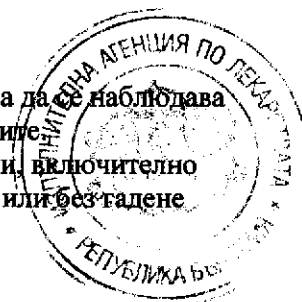
Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с Рамихексал не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната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

Съпътстващата употреба на ACE 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 ACE инхибитор.

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

Терапия на спешното състояние трябва да се започне бързо. Пациентът трябва да се наблюдава поне 12 до 24 часа и да се освободи само след пълно отшумяване на симптомите.

Съобщава се ангиоедем на червата при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат оплакване от коремна болка (с или без гадене или повръщане).



Анафилактични реакции по време на десенсибилизираща терапия

Рискът от анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на инсекти и други алергени и тяхната тежест се повишава при инхибиране на АСЕ. Преди десенсибилизираща терапия трябва да се обмисли временно прекратяване на рамиприл.

Проследяване нивата на електролитите

Серумен калий

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 котримоксазол, 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).

Хипонатриемия

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, приемащи лечение с рамиприл. Препоръчва се редовно мониториране на серумните нива на натрий при пациенти в старческа възраст и други пациенти, изложени на риск от хипонатриемия.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия, както и костно-мозъчна депресия. Препоръчително е да се мониторира броя на белите кръвни клетки, за да се отчете възможна левкопения. По-често мониториране се препоръчва в началната фаза на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, при тези със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), и при всички тези, лекувани с лекарствени продукти, причиняващи промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически особености

Употребата на АСЕ инхибиторите предизвиква ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти в сравнение с останалите раси. При рамиприл, както и при други АСЕ-инхибитори, може да се наблюдава по-слаб ефект на понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от други раси, което вероятно се дължи на по-широкото разпространение на състояние с понижени нива на ренин при пациенти с хипертония от тази раса.

Кашлица

Докладвана е кашлица при приложение на АСЕ-инхибитори. Кашлицата е непродуктивна, персистираща и отшумява след спиране на терапията. Кашлицата, причинена от АСЕ-инхибитори, трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

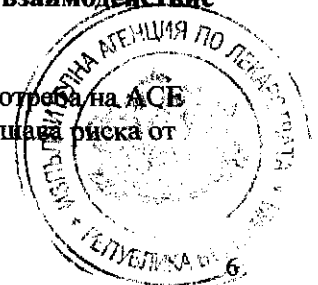
Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на АСЕ инхибитори, включително рамиприл, с други лекарства, блокиращи системата ренин-ангиотензин, каквито са антагонистите на рецепторите за ангиотензин или алискирен (вижте точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Лекарствени продукти, повишаващи риска от ангиоедем: Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (виж точка 4.3 и 4.4).



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

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки 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 котримоксазол (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 АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

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

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вижте точка 4.3). Ако се изисква такова лечение, трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивен агент.

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин с АСЕ инхибитори, антагонисти на рецептора за ангиотензин или алискирен

Комбинираната употреба на АСЕ инхибитори или други активни вещества, действащи върху РААС, се свързва с по-висока честота на хипотония, хиперкалиемия и промени на бъбречната функция в сравнение с монотерапия. Препоръчва се следене на кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите при пациенти, лекувани едновременно с рамиприл и други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин (вж. точка 4.4).

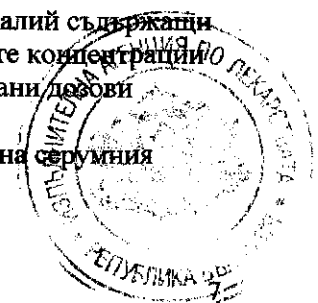
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори, включително рамиприл, или антагонисти на рецептора за ангиотензин с алискирен трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори, включително рамиприл, или антагонисти на рецептора за ангиотензин с алискирен е противопоказана при пациент със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.3).

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта, както и други активни вещества, повишаващи плазмените концентрации на калий (включително антагонисти на ангиотензин II, триметоприм и фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин):

Възможно е да се появи хиперкалиемия, което налага стриктно мониториране на серумния калий.



Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, понижавачи кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, остър прием на алкохол, баклофен, афлуозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Трябва да се очаква повишен риск от хипотония (вж. точка 4.2 относно диуретици).

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

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят кръвната картина
Повишен риск от хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли

Възможно е екскрецията на литий да се понижи от АСЕ инхибиторите и да се повиши литиевата токсичност. Нивата на литий трябва да се мониторира.

Антидиабетни агенти, включително инсулин

Възможно е да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се мониториране на глюкозата в кръвта.

Нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВП) и ацетилсалицилова киселина

Може да се очаква понижаване на антихипертензивния ефект на рамиприл.

Едновременното лечение с НСПВП и АСЕ-инхибитори може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и до повишаване на калиемията.

Триметоприм и във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (ко-тримоксазол)

Повишена честота на хиперкалиемия е наблюдавана при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и триметоприм и във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (ко-тримоксазол).

Инхибитори на mTOR или вилдаглиптин

Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. В началото на лечението е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори

Съобщава се за потенциално повишен риск от ангиоедем при едновременна употреба на АСЕ – инхибитори и НЕП инхибитори (НЕП – неутрални ендопептидази), като рацекадотрил (вж. точка 4.4).

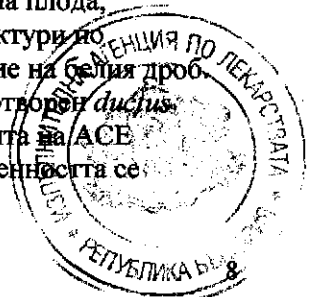
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рамиприл е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат фетална и неонатална заболеваемост и смъртност при прием от бременни жени. В световната литература са описани няколко десетки случая.

Употребата на АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността е свързана с нарушения на плода и новороденото, включващи хипотония, хипоплазия на черепа на плода, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се за олигохидрамнион, дължащ се най-вероятно на нарушена бъбречна функция на плода; наблюдаваните случаи на олигохидрамнион са били придружени от с контрактури на крайниците на фетуса, лицево-черепни деформации и хипопластично развитие на белия дроб. Съобщавани са също недоносеност, забавяне на интраутеринното развитие, отворен *ductus arteriosus*, въпреки че не е ясно установено дали това се дължи на експозицията на АСЕ инхибитора. Употребата на АСЕ инхибитори през първия триместър от бременността се свързва с потенциално повишен риск от вродени дефекти.



Ако експозицията на ACE инхибитори е възникнала след втория триместър на бременността, се препоръчва преглед с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се прекрати незабавно, редовно да се проследява феталното развитие и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. При пациентки, планиращи бременност, не трябва да се прилагат ACE инхибитори (включително рамиприл). Жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани за потенциалния риск и ACE инхибитори (включително рамиприл) да бъдат давани само след внимателно консултиране и преценка на индивидуалния риск и ползи.

Кърмене

Поради недостатъчно информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), рамиприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при новородени и преждевременно родени бебета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижено кръвно налягане като замаяност) може да нарушат способността за концентрация и бързи реакции и да повишат риска в ситуации, когато тези способности са от голямо значение (напр. управляване на превозно средство или работа с машини).

Това може да се случи в началото на лечението или когато се сменя лекарствения продукт с друг. В продължение на няколко часа след първата доза или последващи повишавания на дозата, не се препоръчва шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профил на безопасност

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции, дължащи се на хипотония. Сериозните нежелани реакции включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречна и чернодробна недостатъчност, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции се определят спрямо следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$, до $< 1/100$)

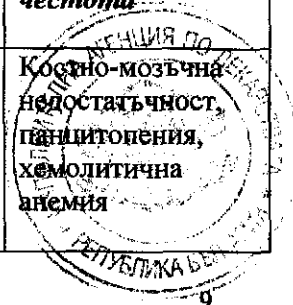
Редки ($\geq 1/10\ 000$, до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група честота нежеланите реакции са представени в ред на намаляване на сериозността.

<i>Честота/систо-органичен клас</i>	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>Редки</i>	<i>Много редки</i>	<i>С неизвестна честота</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой левкоцити (вкл. неутропения или агранулоцитоза), понижен		Костно-мозъчна недостатъчност, панцитопения, хемодитична анемия



			брой еритроцити, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити		
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Понижен натрий в кръвта
Психични нарушения		Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	Обърканост		Нарушение на вниманието
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Вертиго, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, нарушение в баланса на позата		Мозъчна исхемия, дължаща се на исхемичен инсулт и преходна исхемична атака, нарушени психомоторни способности, усещане за затопляне, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, вкл. замъглено зрение	Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушен слух, тинитус		
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации,			



		периферен оток			
Съдови нарушения	Хипотония, понижено ортостатично налягане, синкоп	Зачервяване на лицето	Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит		Синдром на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, назална конгестия			
Стомашно-чревни нарушения	Възпаление на стомашно-чревния тракт, храносмилателни нарушения, абдоминален дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани по изключение за ACE инхибитори), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горната част на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата	Глосит		Афтозен стоматит
Хепато-билиарни нарушения		Повишени чернодробни показатели и/или конюгиран билирубин	Холестатична жълтеница, увреждане на хепатоцитите		Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (в много редки случаи с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, най-често макуло-папулозен	Ангиоедем, в много редки случаи обструкцията на дихателните пътища, в резултат на ангиоедем може да има фатален изход, пруритус, хиперхидроза	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакции на фото-чувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, мултиформена еритема, пемфигус, влошаване на псориазис, псориазиформен дерматит, емфизоидна или лихеноидна екзантема или енантема, алопеция
Нарушения	Мускулни	Артралгия			

на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	спазми, миалгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречни нарушения, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишено уриниране, влошаване на предшестваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен серумен креатинин			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотентност, понижено либидо			Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гърдите, умора	Висока телесна температура	Астения		

Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е наблюдавана при 325 деца и юноши на възраст 2-16 години по време на 2 клинични проучвания. Въпреки че, естеството и тежестта на нежеланите събития са подобни на тези при възрастни, честотата на изброените по-долу е по-висока при деца:

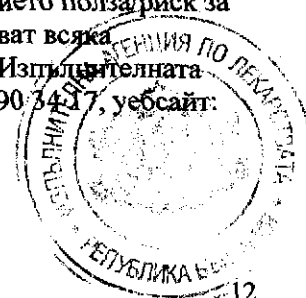
- Тахикардия, назална конгестия и ринит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатрична популация и „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при възрастни.
- Конюнктивит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатрична популация, но „редки“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни.
- Трemor и уртикария – „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при педиатрична популация, но „редки“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни.

Цялостният профил на безопасност на рамиприл при педиатрични пациенти не се различава значително от профила на безопасност при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 37, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Симптоми

Симптомите на предозиране с АСЕ инхибитори може да включват ексцесивна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Лечение

Състоянието на пациентите трябва да се проследява внимателно и лечението да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчителните мерки включват първична детоксикация (стомашен лаваж, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, вкл. прилагане на алфа₁ адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Активният метаболит на рамиприл, рамиприлат, се отстранява в малка степен от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
АТС код: C09AA05

Механизъм на действие

Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, потиска активността на дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим, кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активния ангиотензин II, който причинява вазоконстрикция и потиска разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и потискането на разграждането на брадикинин води до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира също и освобождаването на алдостерон, рамиприлат причинява понижена алдостеронова секреция. Средният отговор към монотерапията с АСЕ инхибитор е по-нисък при чернокожи (афро-карибска раса) пациенти с хипертония (обикновено популацията от хипертоници с нисък ренин) в сравнение с нечернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:

След приложение на рамиприл се наблюдава значителен спад в периферното артериално кръвно налягане. Най-общо няма значителна промяна в бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. При пациенти с хипертония рамиприл понижава кръвното налягане при легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечния ритъм.

При повечето пациенти антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след приложение на еднократна доза, максимален ефект се достига 3-6 часа след приема. Ефектът продължава 24 часа след еднократна доза.

Максимален антихипертензивен ефект се достига след 3-4 седмици лечение.

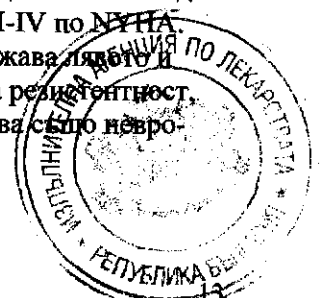
Антихипертензивният ефект се поддържа при продължителна терапия (2 години).

Рязкото спиране на рамиприл не предизвиква бързо, скокообразно повишаване на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност:

Като допълнителна терапия към конвенционалната терапия с диуретици и сърдечни гликозиди по избор, рамиприл показва ефективност при пациенти с функционален клас II-IV по NYHA. Лекарството има благоприятни ефекти върху сърдечната хемодинамика (понижава лядото и дясното камерно налягане при напълване, понижава общата периферна съдова резистентност, повишава сърдечния дебит и подобрява сърдечния индекс). Рамиприл понижава също невро-ендокринното активиране.

Клинична ефикасност и безопасност



Сърдечно-съдова профилактика/нефропротекция:

Проведено е превантивно плацебо контролирано проучване (НОРЕ), при което рамиприл е добавен към стандартна терапия при повече от 9 200 пациенти. Пациентите с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания след атеротромботични сърдечно-съдови инциденти (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инсулт или периферно-съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (потвърдена микроалбуминемия, хипертония, повишени нива на общия холестерол, понижени нива на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене) са включени в проучването.

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

Основни резултати от НОРЕ проучването:

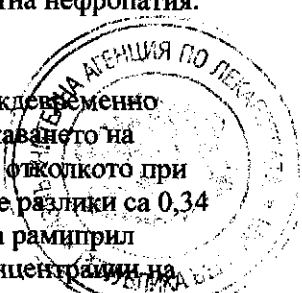
	Рамиприл	Плацебо	Относителен риск (95% доверителен интервал)	p-стойност
	%	%		
Всички пациенти	n=4 645	N=4 652		
Първично комбинирани събития	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Миокарден инфаркт	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Сърдечно-съдова смърт	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Инсулт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Вторични крайни точки				
Смърт по всякаква причина	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимост от реваскуларизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация поради нестабилна ангина	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Усложнения, свързани с диабет	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Проучването MICRO-НОРЕ, предварително определено подпроучване от НОРЕ, изследва ефекта от добавяне на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти, на възраст поне 55 години (без горна граница за възрастта), болшинството с тип 2 диабет (и поне още един сърдечно-съдов рисков фактор), нормотензивни или с хипертония.

Първичния анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) на плацебо развиват доказана нефропатия, която отговаря на RRR 24%; 95% CI [3-40], p=0,027.

Проучването REIN, мултицентрово рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи, плацебо контролирано проучване, целящо оценка на ефекта от лечението с рамиприл върху понижаването на скоростта на гломерулна филтрация при 352 нормотензивни пациенти или хипертоници (на възраст 18-70 години) с лека (т.е. средна уринна екскреция на протеини над 1 и под 3 g/24h) или тежка протеинурия (3 g/24h) вследствие на хронична недиабетна нефропатия. И двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.

Основният анализ на пациентите с най-тежка протеинурия (тези, които са преждевременно отстранени, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че понижаването на средната скорост на гломерулна филтрация за месец е по-слабо при рамиприл, отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) срещу -0,88 (1,03) ml/min/месец, p= 0,038. Вътрегруповите разлики са 0,34 (0,03-0,65) за месец и около 4 ml/min/година; 23,1% от пациентите в групата на рамиприл достигат комбинираната вторична крайна точка на удвояване на изходните концентрации на



серумния креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) срещу 45,5% в плацебо групата ($p=0,02$).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

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

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и АРБ.

ACE инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

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 АРБ 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.

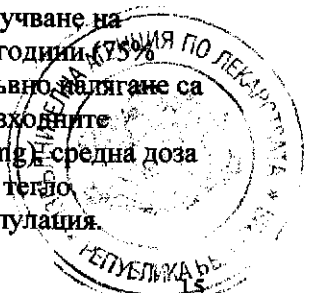
Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт

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

Педиатрична популация

При рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% първична хипертония) на възраст 6-16 години, пациентите са получавали ниска, средна или висока доза рамиприл за постигане на плазмени концентрации на рамиприлат, съответстващи на дозов интервал от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg при възрастни, на база на телесно тегло. В края на четвъртата седмица рамиприл е бил неефективен при първичната крайна точка на понижаване на систоличното кръвно налягане, но е понижил диастоличното кръвно налягане при най-високата доза. Както средните, така и високите дози на рамиприл са показали значително понижение на систоличното и диастоличното кръвно налягане при деца с потвърдена хипертония.

Този ефект не е наблюдаван при 4-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо проучване на отнемане с покачване на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% първична хипертония), при което както диастоличното, така и систоличното кръвно налягане са показали умерен „ребаунд“ ефект, но не и статистическо значимо връщане до изходните стойности при всички от трите изследвани дозови нива – ниска доза (0,625-2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5 mg – 20 mg) рамиприл, базирани на телесно тегло. Рамиприл няма линеен отговор спрямо дозата при проучваната педиатрична популация.



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Абсорбция

Рамиприл се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт след перорално приложение: максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на един час. Въз основа на възстановяване в урината, степента на резорбция 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%.

Максималните плазмени концентрации на рамиприлат, единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат след еднократно дневно дозиране с обичайните дози на рамиприл се достигат до около четвъртия ден от лечението.

Разпределение

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

Биотрансформация

Рамиприл се метаболизира почти изцяло до рамиприлат, до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкурониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна.

Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по полифазов начин. Поради неговото силно насищащо свързване с ангиотензин-конвертиращия ензим и бавната дисоциация от него, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно веднъж дневно дозиране на рамиприл, 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 насищаемостта на ензима за свързване с рамиприлат.

Кърмене

Еднократна перорална доза от 10 mg рамиприл дава неокриваеми нива на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Ефектът при многократно дозиране не е известен.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2):

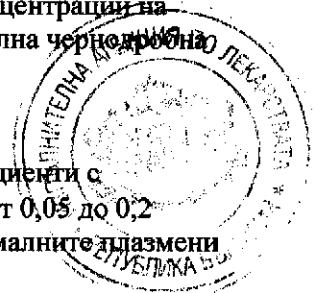
Бъбречната екскреция на рамиприлат е понижена при пациенти с бъбречна недостатъчност и бъбречния клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени нива на рамиприлат, които намаляват по-бавно в сравнение с индивидите с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2):

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

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучван при 30 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 2-16 години и тегло ≥ 10 kg. След приложение на дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл се метаболизира бързо и екстензивно до рамиприлат. Максималните плазмени



концентрации на рамиприлат се достигат в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат корелира в голяма степен с \log от телесното тегло ($p < 0,01$) както и дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с нарастване на възрастта на децата за всяка дозова група.

Дозата от 0,05 mg/kg при деца достига нива на експозиция, сравними с тези при възрастни, лекувани с 5 mg рамиприл. Дозата от 0,2 mg/kg при деца е довела до нива на експозиция по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg дневно при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение са проведени при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и в кръвната картина са установени при трите вида. При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е наблюдавано значително уголемяване на юктагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно до 2, 2,5 и 8 mg/kg/ден без вредни ефекти.

Проучвания 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 на женски плъхове по време на бременност и лактация причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Разширено изследване на мутагенност чрез използването на цялостни тест системи не показва, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства.

При много млади плъхове, на които е приложена еднократна доза рамиприл, е наблюдавано необратимо бъбречно увреждане.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано (царевично) нишесте
Натриев хидрогенкарбонат
Натриев стеарилфумарат.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

2 години

Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминий/алуминий.



Оригинални опаковки, съдържащи: 30, 50, 100 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РамиХЕКСАЛ 2,5 mg таблетки: 20050529
РамиХЕКСАЛ 5 mg таблетки: 20050530

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

Първо РУ: 16.11.2005
Подновяване на РУ: 16.03.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2019

