

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТРИТЕЙС 5 mg таблетки
TRITACE 5 mg tablets

| | |
|--|--------------------|
| РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Световна координационна на продукта - Приложение I | |
| Ул. Рег. № | 200 111 62 |
| Разрешение № | 31237 / 22-10-2015 |
| Съставител № | |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Тритейс 5 mg съдържа 5 mg рамиприл (ramipril)

За пълния описък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка 5 mg

Светло червени продълговати таблетки с делителна черта, гравирани с 5 и логото на компанията от горната страна и НМР и 5 от долната. Таблетката може да бъде разделена на 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:
 - o проявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за коронарно заболяване или инсулт, или периферна артериална болест) или
 - o диабет с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1).
- Лечение на бъбречно заболяване:
 - o Начална диабетна гломерулна нефропатия, определена от наличие на микроалбуминурия;
 - o Проявена диабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1),
 - o Проявена недиабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия ≥ 3 g на ден (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

Дозировка

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



Възрастни

Пациенти лекувани с диуретици

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

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

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спрял, терапията с ТРИТЕЙС трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и плазмения калий. Последващата дозировка на ТРИТЕЙС трябва да бъде определяна според желаното кръвно налягане.

Хипертония

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

ТРИТЕЙС може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

Начална доза

ТРИТЕЙС трябва да бъде започван постепенно с препоръчана първоначална доза от 2,5 mg дневно.

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

Титриране и поддържаща доза

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

Сърдечно-съдова превенция

Начална доза

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

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие трябва да бъде увеличавана. Препоръчва се удвояване на дозата след една или две седмици лечение и – след още две до три седмици – да се увеличи до таргетната поддържаща доза от 10 mg ТРИТЕЙС 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 ТРИТЕЙС веднъж дневно

Титриране и поддържаща доза



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

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

Начална доза:

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

Титриране и поддържаща доза

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

При пациенти с недиабетна нефропатия, определена от протеинурия ≥ 3 g / на ден

Начална доза:

Препоръчваната начална доза е 1,25 mg ТРИТЕЙС веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

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

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Начална доза:

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

Титриране и поддържаща доза

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

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

Начална доза:

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

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

Титриране и поддържаща доза

Впоследствие дневната доза се повишава чрез удвояването ѝ на интервали от един до три дни до достигане на таргетната поддържаща доза от 5 mg два пъти дневно.

Когато е възможно поддържащата доза се разделя на два приема дневно.

Ако дозата не може да се повиши до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се отмени.

Все още липсва достатъчен опит при лечение на пациенти с тежка (NYHA IV) сърдечна недостатъчност непосредствено след миокарден инфаркт. Ако се вземе решение за лечение на такива пациенти, препоръчва се терапията да бъде започната с 1,25 mg веднъж дневно и всяко повишаване на дозата да бъде извършвано с повишено внимание.

Специални популации



Пациенти с бъбречно увреждане

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

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

Пациенти с чернодробно нарушение (вж. точка 5.2)

При пациенти с чернодробно нарушение, лечението с ТРИТЕЙС трябва да започне само под стриктен медицински контрол и максималната дневна доза е 2,5 mg ТРИТЕЙС.

Хора в напреднала възраст

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рамиприл при деца все още не е установена. Наличната информация за ТРИТЕЙС е описана в точки 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но не могат да бъдат направени специални препоръки за дозировката.

Начин на приложение

Перорална употреба

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества посочени в точка 6.1 или друг АСЕ инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим)
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs))
- 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
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Рамиприл не трябва да бъде прилаган при пациенти с хипотония или нестабилна хемодинамика.
- Едновременната употреба на ТРИТЕЙС с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

- o **Бременност:** Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори/ AIIAs, 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).

o Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система
Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:
- пациенти с тежка хипертония
 - пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
 - пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
 - пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
 - пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
 - пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
 - пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония

Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обермно натоварване).

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата (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.

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

Началото на терапията изисква строг медицински контрол.

o Пациенти в напреднала възраст

Вижте точка 4.2.

Хирургични интервенции

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.

Проследяване на бъбречната функция



Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Ангиоедем

Ангиоедем е бил съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ -инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Този риск може да бъде увеличен при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или видаглиптин.

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

Трябва незабавно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след напълно отшумяване на симптомите.

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

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

Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ -инхибитори, включително с ТРИТЕЙС, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи калиеви соли, калий съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл е наблюдаван Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия. При пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

Неутропения/агранулоцитоза

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

Етнически различия

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 при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Кашлица



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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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).

Противопоказани комбинации

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

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

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

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопроterenол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на ТРИТЕЙС: 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 от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли: екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ -инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на ТРИТЕЙС. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ -инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

mTOR инхибитори или видаглиптин: повишен риск от развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр темсиролимуc,



еверолимуc, сиролимуc) или вилдаглиптин. С повишено внимание трябва да се използва, когато се започва лечение (вж точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

ТРИТЕЙС 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).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE -инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с ACE -инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE -инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия.

Експозицията на терапия с ACE –инхибитор/ Ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIIRA) 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 точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). В случай на експозиция на ACE -инхибитори през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE -инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигоурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), не се препоръчва приложение на ТРИТЕЙС, като 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 замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

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.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция:



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>Нарушения на кръвта и лимфната система</u> | | Еозинофилия | Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити | | Костно- мозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия |
| <u>Нарушения на имунната система</u> | | | | | Анафилактични или анафилактоидни реакции, антинуклеарни антитела се увеличили |
| <u>Нарушения на ендокринната система</u> | | | | | Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) |
| <u>Нарушения на метаболизма и храненето</u> | Увеличено съдържание на калий в кръвта | Анорексия намаляване на апетита | | | Намалено съдържание на натрий в кръвта |
| <u>Психични нарушения</u> | | Депресивно настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост | Объркване | | Нарушение на вниманието |
| <u>Нарушения на нервната система</u> | Главоболие, замаяване | Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия | Тремор, нарушено равновесие | | Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения |



| | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| | | | | | усещане за парене, паросмия |
| <u>Нарушения на очите</u> | | Зрителни смущения, включително замъглено виждане | Конюктивит | | |
| <u>Нарушения на ухото и лабиринта</u> | | | Увреждане на слуха, тинитус | | |
| <u>Сърдечни нарушения</u> | | Миокардна исхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем | | | |
| <u>Съдови нарушения</u> | Хипотония, ортостатично намалено кръвното налягане, синкоп | зачервяване | Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит | | Синдром на Рейно |
| <u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u> | Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея | Бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос | | | |
| <u>Стомашно-чревни нарушения</u> | Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремна дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане | Панкреатит (случай с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ-инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата | Глосит | | Афтозен стоматит |
| <u>Хепато-билиарни нарушения</u> | | Повишени нива на чернодробните ензими и/или | Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане | | Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен холангит |



| | | | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|-------------------------------|---|
| | | свързани билирубин | | | цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход). |
| <u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> | Обрив обикновено макуло-папулозен | Ангиедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиедем може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза | Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза | реакция на фоточувствителност | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция |
| <u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u> | Мускулни спазми, миалгия | Артралгия | | | |
| <u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u> | | Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта | | | |
| <u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u> | | Преходна еректилна импотенция, понижено либидо | | | Гинекомастия |
| <u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u> | Гръдна болка, умора | Повишена температура | Астения | | |



Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е наблюдавана при 325 деца и юноши, на възраст 2-16 години в 2 клинични изпитвания. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите събития са сходни с тези при възрастните, честотата на следните е по-висока при децата:

Тахикардия, назална конгестия и ринит, „чести“ (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатричната популация, и „нечести“ ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) при възрастни.

Конюнктивит „чести“ (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатричната популация докато „редки“ ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) при възрастни.

Тремор и уртикария „нечести“ ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) при педиатричната популация, докато „редки“ ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) при възрастни.

Общият профил на безопасност за 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 за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата,

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София,

тел.: + 359 2 890 34 17,

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ -инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Мерки при предозиране

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ -инхибитори, самостоятелно, 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 инхибира разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране 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 ACE-инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти обикновено популация с хипертония с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства:

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия продължаваща 2 години.

Рязкото прекъсване приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност:

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

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова профилактика /нефропротекция:

Проведено е плацебо контролирано проучване за профилактика (проучването HOPE), при което рамиприл е бил добавен към стандартната терапия при повече от 9 200 пациенти. Пациентите с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, след атеротромботична кардиоваскуларна болест (анамнеза за коронарна артериална болест, инсулт или периферна артериална болест) или захарен диабет с поне един съпътстващ рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишени нива на общия холестерол, ниско ниво на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене) са били включени в изпитването.

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



Основни резултати от изпитването HOPE

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

Изпитването MICRO-HOPE, предварително определено подизпитване от HOPE, изследва ефекта от добавянето на рамиприл 10 mg към текущата схема на лечение спрямо плацебо при 3 577 пациенти на поне 55 годишна възраст и по-възрастни (без горна граница на възрастта), като мнозинството са с диабет тип 2 (и поне един сърдечно-съдов рисков фактор), с нормално артериално налягане или хипертоници.

Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) от тези на плацебо развиват доказана нефропатия, което съответства на RRR 24%, 95% CI [3-40], p=0,027. Изпитването REIN е многоцентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване с паралелни групи, целящо оценяване на ефекта от лечението с рамиприл върху честотата на влошаване на степента на гломерулна филтрация (СГФ) при 352 пациенти с нормално артериално налягане или хипертоници (18-70 годишна възраст), страдащи от лека (т.е. средна екскреция на протеин в урина > 1 и < 3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥ 3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. И двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.

Основният анализ на пациентите с най-тежка протеинурия (частта от пациенти преждевременно отстранена, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че средната честота на влошаване на СГФ за месец е била по-ниска при рамиприл, отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) спрямо -0,88 (1,03) ml/min /месец, p = 0,038. Вътрегруповата разлика е била 0,34 [0,03-0,65] за месец, и около 4 ml/min /година; 23,1% от пациентите в групата на рамиприл достигат комбинираните вторични крайни точки на удвояване концентрацията на изходния серумен креатинин и/или терминална бъбречна недостатъчност (необходимост от диализа или бъбречна трансплантация) спрямо 45,5 % в групата на плацебо (p = 0,02).

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата (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 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 таргетни 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 ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE 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 представящите 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.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт

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

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, пациентите са получили ниска доза, средна доза или висока доза рамиприл, за достигане на плазмени концентрации на рамиприлат, отговарящи на дозовия диапазон за възрастни от 1.25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. В края на четвъртата седмица, рамиприл е бил неэффективен за постигане на крайната цел за намаляване на систолното кръвно налягане, но при най-високата доза понижава диастолното кръвно налягане. При деца с потвърдена хипертония при средни и високи дози рамиприл показва значително понижаване на диастолното и систолното кръвно налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4 седмично, с повишаване на дозата, рандомизирано, двойно сляпо, отнемащо изпитване при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), където и диастолното, и систолното кръвно налягане са демонстрирали слабо, но не статистически значимо, връщане към началното ниво, при всичките три изпитвани дозови нива (ниска доза (0.625 mg – 2.5 mg), средна доза (2.5 mg – 10 mg) или висока доза (5mg – 20 mg) рамиприл на база теглото. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация.

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

Разпределение

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

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 неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

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

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

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

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

Кърмене:

Еднократна доза рамиприл перорално не води до откриване на рамиприл и неговия метаболит в майчиното мляко. Въпреки това ефектът на няколко дози не е известен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е бил изследван при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2-16 години, с тегло ≥ 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл бързо и екстензивно се е метаболизирал до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат са възникнали в рамките на 2-3 часа. Клирънса на рамиприлат е бил тясно свързан с дневника на телесното тегло ($p < 0.01$), също и с дозата ($p < 0.001$). Клирънса и обема на разпределение се увеличават с увеличаване на възрастта на децата във всяка дозова група.



Дозата от 0,05 mg /kg при деца достига нива на експозиция сравними с тези при възрастни лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg 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 били провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида.

При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юктагломеруларния апарат вследствие фармакодинамичната активност на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg/дневно без вредни ефекти. Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове получили еднократна доза рамиприл.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства.

Фертилитетът не се повлиява нито при мъжки, нито при женски плъхове.

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

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки 5 mg

хипромелоза

прежелатинизирано царевично нишесте

микрористална целулоза

натриев стеарилфумарат

червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Опаковки от 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 таблетки в PVC/Alu блистер и опаковки от 500 таблетки в бутилки от кафяво стъкло тип III (Ph Eur) с HDPE винтова капачка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД
1303 София, бул.Ал.Стамболийски 103,
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

20011162

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

Дата на първо разрешаване: 28.11.2001

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 20.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2015

