

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Пирамил 2,5 mg таблети

Пирамил 5 mg таблети

Пирамил 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

RAMIPRIL

Пирамил 2,5 mg: 1 таблета содржи 2,5 mg Пирамил.

Пирамил 5 mg: 1 таблета содржи 5 mg Пирамил.

Пирамил 10 mg: 1 таблета содржи 10 mg Пирамил.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Третман на хипертензија.
- Кардиоваскуларна превенција: редукција на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет кај пациенти со:
 - манифестна симптоматска атеротромботска болест (историја на коронарна срцева болест или инсулт, периферна васкуларна болест), или
 - дијабетес со присутен најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик (видете дел 5.1).
- Третман на ренална болест:
 - инципиентна гломеруларна дијабетска нефропатија (дефинирана според присуството на микроалбуминурија).
 - манифестна гломеруларна дијабетска нефропатија (дефинирана според присуството на макропротеинурија кај пациенти со присутен најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик) (видете дел 5.1).
 - манифестна гломеруларна не-дијабетска нефропатија (дефинирана според присуството на макропротеинурија ≥ 3 g/ден) (видете дел 5.1).
- Третман на симптоматска срцева инсуфициенција.



- Секундарна превенција по акутен инфаркт на миокардот: редукција на mortalitetот од акутен миокардијален инфаркт кај пациенти со клинички знаци на срцево затајување доколку со третманот се започне >48 часа по акутниот инфаркт на миокардот.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За перорална употреба.

Се препорачува Пирамил таблетите да се земаат секој ден, во исто време од денот.

Пирамил може да се зема пред, со или после јадење. Храната не влијае врз биорасположивоста на лекот (видете дел 5.2).

Пирамил таблетата треба да се проголта со доволна количина на течност. Таблетата не смее да се цвака или дроба.

Возрасни пациенти

Пациенти кои се на терапија со диуретици

Можна е појава на хипотензија по почетокот на третманот со Пирамил. Ова посебно се однесува на пациенти кои истовремено се на терапија со диуретици. Заради можната деплација на течност и електролити кај оваа група на пациенти при употреба на лекот треба да се превземат посебни мерки на претпазливост.

Доколку има услови, употребата на диуретикот треба да се прекине 2 - 3 дена пред почеток на третманот со Пирамил (видете дел 4.4).

Кај хипертензивни пациенти кои се на терапија со диуретици, третманот со Пирамил може да се воведи со доза од 1,25 mg. Потребно е да се следи реналната функција и серумскиот калиум. Последователно, дозата од лекот треба да се прилагоди во зависност од крвниот притисок на пациентот.

Терапија на хипертензија

Кај секој пациент дозата треба индивидуално да се прилагоди во зависност од профилот на пациентот (видете дел 4.4) и неговиот крвен притисок.

Пирамил може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови (видете делови 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Почетна доза

Терапијата со Пирамил треба да се започне постепено, а препорачана почетна дневна доза е 2,5 mg. По апликација на почетната доза, кај пациентите со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем, може да дојде до екцесивен пад на крвниот притисок. Кај овие пациенти, третманот треба да се започне со доза од 1,25 mg под строг медицински надзор (видете дел 4.4).



Прилагодување на дозата и доза на одржување

Доколку има потреба по интервал од 2-4 недели дозата може двојно да се зголеми со цел да се постигне соодветна контрола на крвниот притисок. Максимална дозволена дневна доза е 10 mg Пирамил. Обично лекот се аплицира еднаш на ден.

Кардиоваскуларна превенција

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 2,5 mg Пирамил, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува во зависност од толерантноста на пациентот кон активната супстанција. По интервал од 1-2 недели се препорачува дозата двојно да се зголеми, а по уште 2-3 недели терапија дозата треба да се зголеми до доза на одржување од 10 mg, еднаш на ден. Видете погоре за дозирање кај пациенти кои се истовремено на терапија со диуретици.

Третман на бубрежни болести

- *Кај пациенти со дијабетес и микроалбуминурија*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 1,25 mg Пирамил, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува, во зависност од толерантноста на пациентот кон активната супстанција. По интервал од 2 недели се препорачува дозата двојно да се зголеми до 2,5 mg, а по уште 2 недели терапија се препорачува дозата да се зголеми до 5 mg, еднаш на ден.

- *Кај пациенти со дијабетес и присутен најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 2,5 mg Пирамил, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува, во зависност од толерантноста на пациентот кон активната супстанција. По интервал од 1 - 2 недели се препорачува дозата двојно да се зголеми до 5 mg, а по уште 2 - 3 недели терапија се препорачува дозата да се зголеми до доза на одржување од 10 mg, еднаш на ден.



- *Кај пациенти со не-дијабетска нефропатија (дефинирана според присуство на макропротеинурија $\geq 3g$ / ден)*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 1,25 mg Пирамил, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува, во зависност од толерантноста на пациентот кон активната супстанција.

По интервал од 2 недели се препорачува дозата двојно да се зголеми до 2,5 mg, а по уште 2 недели терапија дозата треба да се зголеми до 5 mg.

Симптоматска срцева инсуфициенција

Почетна доза

Препорачана почетна доза за пациентите кај кои состојбата е стабилизирана со примена на диуретици е 1,25 mg, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува со дуплирање на дозата на секои 1 - 2 недели до максимална дневна доза од 10 mg. Се препорачува лекот да се аплицира два пати на ден.

Секундарна превенција од акутен инфаркт на миокардот асоциран со срцева инсуфициенција

Почетна доза

Препорачана почетна доза која се аплицира 48 часа по миокардијалниот инфаркт кај клинички и хемодинамиски стабилизирани пациенти е 2,5 mg, два пати на ден со времетраење од 3 дена.

Доколку пациентот не ја поднесува почетната доза од 2,5 mg, два дена треба да се аплицира доза од 1,25 mg, два пати на ден, а потоа дозата да се зголеми до 2,5 mg и 5 mg, два пати на ден. Доколку дозата не може да се зголеми до 2,5 mg, два пати на ден, третманот треба да се прекине.

Видете погоре за режим на дозирање кај пациенти кои истовремено се на терапија со диуретици.

Прилагодување на дозата и доза на одржување

Дозата треба постепено да се зголемува, со дуплирање на дозата на секои 1-3 дена до доза на одржување од 5 mg два пати на ден.

Доколку е можно, дозата на одржување треба да се подели на два дела и да се аплицира два пати на ден.

Доколку дозата не може да се зголеми до 2,5 mg, два пати на ден, третманот треба да се прекине. Нема доволно податоци за примена на лекот кај пациенти



со појава на тешко (NYHA IV) срцево нарушување веднаш по миокардијалниот инфаркт. При употреба на лекот кај овие пациенти се препорачува третманот да се почне со доза од 1.25 mg, еднаш на ден и да се обрне посебно внимание при секое зголемување на дозата.

Посебни популации на пациенти

Пациенти со ренално оштетување

Дозата кај пациентите со ренално оштетување се одредува во зависност од клиренсот на креатинин (видете дел 5.2):

- кај пациентите со клиренс на креатинин >60 ml/мин нема потреба од прилагодување на почетната доза од лекот (2,5 mg/ден). Максимална дозволена дневна доза е 10 mg;
- кај пациентите со клиренс на креатинин 30-60 ml/мин нема потреба од прилагодување на почетната доза од лекот (2,5 mg/ден). Максимална дозволена дневна доза е 5 mg;
- кај пациентите со клиренс на креатинин помеѓу 10-30 ml/мин почетната доза од лекот треба да изнесува 1,25 mg/ден. Максимална дозволена дневна доза е 5 mg;
- хипертензивни пациенти на хемодијализа: Пирамил слабо се дијализира; почетната доза е 1,25 mg/ден, а максимална дозволена дневна доза е 5 mg. Пирамил треба да се аплицира неколку часа по изведување на дијализата.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациентите со хепатално оштетување третманот со Пирамил може да се започне само под строг медицински надзор а максимална дозволена дневна доза е 2,5 mg Пирамил.

Постари пациенти

Заради поголемиот ризик од појава на несакани дејства кај оваа група на пациенти третманот со Пирамил треба да се почне со пониски дози и по претходно постепено внимателно прилагодување на дозата. Третманот може да започне со намалена иницијална доза од 1.25 mg.

Педијатриски пациенти

Безбедноста и ефикасноста на Пирамил сеуште не е утврдена кај деца. Податоците кои во моментот постојат за Пирамил се опишани во деловите 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, но не можат да се дадат специфични препораки за дозирањето.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон активната супстанција, други АКЕ инхибитори или било која од состојките на производот (видете дел 6.1);



- Историја на ангиоедем (наследен, идиопатски или претходна појава на ангиоедем асоциран од претходна терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs));
- Екстракорпорални третмани при кои доаѓа до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини (видете дел 4.5);
- Сигнификантна билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија кај пациенти со еден функционален бубрег;
- Бременост (видете дел 4.6);
- Пирамил не смее да се употребува кај пациенти во хипотензивни состојби или состојби на хемодинамска нестабилност;
- Истовремена употреба на Пирамил со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или ренално оштетување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (видете делови 4.5 и 5.1).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Специјални популации

Бременост

АКЕ инхибитори како рамиприл, или блокатори на ангиотензин II рецептор, не смеат да се употребуваат за време на бременост. Само доколку овој вид на терапија не е есенцијална, пациентите кои планираат бременост, треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија, со сигурен профил за време на бременост. Ако се утврди бременост за време на терапија со АКЕ инхибитори, или блокатори на ангиотензин II рецептор, третманот треба веднаш да се стопира и да се започне со алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

Пациенти со посебен ризик од хипотензија

- *Пациенти со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем*

Кај пациентите со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем постои ризик да дојде до изразен, акутен пад на крвниот притисок и влошување на реналната функција, како резултат на АКЕ инхибицијата, посебно ако АКЕ инхибиторот или конкомитантната терапија со диуретици се аплицира првпат или при првото зголемување на дозата.

Очекувано е да настане значајно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот кај следните пациенти, поради што е неопходен медицински надзор, вклучувајќи и мониторирање на крвниот притисок:

- пациенти со тешка хипертензија;
- пациенти со декомпензирана конгестивна срцева слабост;
- пациенти со хемодинамски релевантно нарушување на протокот на крв низ левиот вентрикул (на пример стеноза на аорталната или митралната валвула);



- пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија со втор функционирачки бубрег;
- пациенти кај кои постои или може да се развие деплеција на течност или електролити (вклучително пациенти кои се на терапија со диуретици);
- пациенти со хепатална цироза и/или асцитес;
- пациенти на кои треба да им се изврши поголема хируршка интервенција или кои се под анестетици кои предизвикуваат хипотензија.

Пред почеток со терапијата се препорачува да се превземат мерки за корегирање на дехидратацијата, хиповолемијата или деплецијата на електролити (кај пациентите со срцева слабост овие корекции треба внимателно да се изведат по претходна проценка на користа во однос на ризикот од хиперволемија).

- Двојно блокирање на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Постојат податоци дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептор и алискирен го зголемува ризикот за хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутно оштетување на бубрезите). Поради ова, ваквата терапија не се препорачува. Доколку оваа терапија е апсолутно неопходна, потребен е надзор од специјалист и често мониторирање на функцијата на бубрезите, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептор не треба да се користат заедно кај пациенти со дијабетска нефропатија.

- Транзиторна или перзистентна срцева слабост после миокарден инфаркт

- Пациенти со ризик од срцева или церебрална исхемија во случај на акутна хипотензија

При почеток на терапијата треба да се превземат посебни мерки на претпазливост.

Постари пациенти

Видете дел 4.2.

Хирургија

Доколку е можно, се препорачува терапијата со АКЕ инхибитори како што е Пирамил да се прекине еден ден пред хируршката интервенција.

Следење на бубрежната функција



Пред, и за време на терапијата треба да се процени функцијата на бубрезите и да се прилагоди дозата особено во првите недели од третманот. Посебно внимателен мониторинг е неопходен кај пациентите со нарушена бубрежна функција (видете дел 4.2). Постои ризик од влошување на бубрежната функција, особено кај пациенти со конгестивна срцева слабост или после ренална трансплантација.

Ангиоедем

Регистрирана е појава на ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го Пирамил (видете дел 4.8). Ризикот е поголем кај пациенти кои истовремено примаат mTOR (mammalian target of rapamycin) инхибитори (темсиrolimus, еверолimus, сиролимус), видаглиптин или рацецадотрил.

Во случај на ангиоедем третманот со Пирамил мора да се прекине и да се примени ургентна медицинска помош.

Пациентот треба да се надгледува најмалку 12-24 часа и да се отпушти од болница дури по целосно повлекување на симптомите.

Регистрирана е појава на интестинален ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го Пирамил (видете дел 4.8). Кај овие пациенти присутни се симптоми на абдоминална болка (со или без гадење или повраќање)

Анафилактични реакции за време на десензитизација

Веројатноста и сериозноста на анафилактичните и анафилactoидните реакции на отров од инсекти, и други алергени се зголемени со примена АКЕ инхибитори. Пред десензибилизација треба да се земе предвид привремен прекин на терапијата со Пирамил.

Хиперкалиемија

Покачувања на серумскиот калиум биле забележани кај некои пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и Пирамил. Пациентите со ризик за развој на хиперкалиемија ги вклучуваат оние со бубрежна инсуфициенција, пациенти на возраст > 70 години, пациенти со неконтролиран дијабетес мелитус, или оние кои употребуваат диуретици кои го штедат калиумот, калиум додатоци или надоместоци на соли кои содржат калиум, или други лекови поврзани со зголемувањата на серумскиот калиум или состојби како што се дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза. Доколку истовремена употреба на горе-наведените агенции се смета за неопходна, се препорачува редовно следење на серумскиот калиум (видете дел 4.5).



Хипонатремија

Кај некои пациенти на терапија со Пирамил забележана е појава на синдром на несоодветно излучување на антидиуретски хормон (СНАДХ) пропратено со хипонатремија. Препорачливо е да се следат серумските концентрации на натриум кај постарите пациенти и пациенти со ризик за хипонатремија.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија ретко биле забележани, депресија на коскената срцевина исто така била пријавена кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори. Доколу Пирамил се употребува кај овие пациенти, се советува периодична проверка на бројот на белите крвни клетки, за да се овозможи детекција на можна леукопенија. Се советува почесто надгледување во почетната фаза на третманот и кај пациентите со нарушена бубрежна функција, кај оние со нарушувања во колагенското ткиво (на пр. лупус еритематозус или склеродерма), како и сите пациенти кои се на терапија со други лекови кои може да предизвикаат промени во крвната слика (видете ги деловите 4.5 и 4.8)

Етнички разлики

АКЕ инхибиторите предизвикуваат повисок степен на ангиоедем кај пациенти од црната раса одколку кај пациенти од другите раси. Како и останатите АКЕ инхибитори, Пирамил може да биде помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црната раса одколку кај другите раси. Ова најверојатно се должи на повисоката преваленца на хипертензија со ниско ниво на ренин кај пациенти од црната раса.

Кашлица

Регистрирани се случаи на кашлица кај пациентите кои се лекуваат со АКЕ инхибитори. Карактеристично е тоа што кашлицата е непродуктивна, перзистентна и прекинува по прекин на терапијата. Оваа појава треба да се земе во предвид при поставување на диференцијална дијагноза на присутна кашлица.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Клиничките истражувања покажале дека двојна блокада на ренин-ангиотензин системот при комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторини антагонисти или алискирен, е поврзана со поголема фреквенција на несакани ефекти како хипотензија, хиперкалемија и намалена функција на бубрезите (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција), во споредба со монотерапија (видете делови 4.3, 4.4 и 5.1).



Контраиндицирани комбинации

Екстракорпорални третмани при кои крвта доаѓа до контакт со негативно наелектризиран површини како дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок проток (пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со мала густина со декстран сулфат заради зголемениот ризик од тешки анафилактоидни реакции (видете дел 4.3). Во случаи кога ваквата терапија е неопходна, треба да се користи друг тип на дијализна мембрана или друга класа на антихипертензивни агенси.

Претпазливост при употреба

Соли на калиум, хепарин, диуретици кои го штедат калиумот и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи антагонисти на ангиотензин II, триметоприм, фиксни дозни комбинации со сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин): заради можната појава на хиперкалиемија, потребно е внимателно мониторирање на нивото на калиум.

Антихипертензивни (диуретици) и други супстанции со дејство на снижување на крвниот притисок (нитрати, трициклични антидепресиви, анестетици, акутен внес на алокохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулозин, теразосин): можат да го зголемат антихипертензивното дејството на Пирамил (видете дел 4.2 за диуретици).

Вазопресорни симпатомиметици и други супстанции (на пр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин) кои може да го намалат антихипертензивниот ефект на Пирамил: се препорачува следење на крвниот притисок.

Алопуринол, имуносупресиви, системски кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и друг супстанции кои можат да ја променат крвната слика: се зголемува веројатноста од хематолошки реакции (видете дел 4.4).

Литиумови соли: екскрецијата на литиум може да биде редуцирана под дејство на АКЕ инхибиторите и да се зголеми неговата токсичност. Неопходно е следење на нивото на литиум.

Антидијабетични лекови, вклучително и инсулин: можна е појава на хипогликемија. Се препорачува следење на нивото на гликоза во крвта.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина: можат да го намалат дејството на намалување на крвниот притисок на



Пирамил, може да предизвикаат оштетување на бубрежната функција, што може да резултира со бубрежна инсуфициенција и зголемување на нивото на калиум.

mTOR инхибитори или DPP-IV инхибитори:

кај пациенти кои истовремено примаат mTOR инхибитори (темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или видаглиптин постои зголемен ризик од појава на ангиоедем. Потребна е претпазливост при ваква терапија (видете дел 4.4).

Рацекадотрил: при истовремена употреба на АКЕ инхибитори и НЕП инхибитори како рацекадотрил, пријавен е потенцијално зголемен ризик за појава на ангиоедем (видете дел 4.4).

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Употреба за време на бременост

Употребата на Пирамил е контраиндицирана за време на бременост (видете дел 4.3).

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат фетален и неонатален морбидитет и смрт кога се даваат на бремени жени. Во литературата се пријавени десетина случаи.

Пролонгирана изложеност на АКЕ инхибитор за време на вториот и третиот триместер од бременоста, познато е дека индуцира фетотоксичност и неонатална токсичност вклучувајќи (хипотензија, олигохидрамнија, нарушување во окоскувањето на черепот, анурија, реверзибилно или неререверзибилно ренално оштетување и смрт).

Пријавени се и случаи на олигохидрамнија за која се претпоставува дека се јавува поради нарушената ренална функција на фетусот, олигохидрамнијата се поврзува и со грчеви во нозете кај фетусот, краниофацијална деформација, намален развој на белите дробови. Исто така пријавени се и предвремено пораѓање, ретардација на интраутериниот раст, отворен ductus arteriosus за кои не е потврдено дали се последица на изложеност на АКЕ инхибиторите.

Освен тоа, употребата на АКЕ инхибитори за време на првиот триместер од бременоста била поврзана со потенцијално зголемен ризик од вродени недостатоци.

Доколку пациентката забремени за време на употребата на рамиприл, третманот треба да се прекине што е можно побрзо и редовно да се мониторира развојот на фетусот. Кај жени кои планираат бременост АКЕ инхибиторите (вклучително и рамиприл) не треба да се употребуваат. Жените во репродуктивен период треба да се информираат за потенцијалниот ризик.



АКЕ инхибиторите (вклучително и рамиприл) треба да се даваат единствено само после внимателна проценка на индивидуалните ризици/бенефити.

Употреба за време на доење

Нема податоци за излучувањето на рамиприл во мајчиното млеко (видете дел 5.2), употребата на рамиприл не се препорачува кај жени кои дојат. Пациентките кои дојат треба да се префрлат на алтернативна терапија со веќе потврден безбедносен профил. Ова посебно се однесува при доење на новородено или недоносено доенче.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Некои несакани дејства (на пр. симптоми од намалување на крвниот притисок како што е вртоглавицата) може да ја нарушат способноста на пациентот за навремено реагирање и концентрирање, и претставуваат ризик во ситуациите каде овие способности се од големо значење (на пр. управување со возило или машини). Овие несакани дејства најчесто се јавуваат на почетокот на терапијата или при префрлање од терапија со други лекови. После првата доза или последователно зголемување на дозата не се препорачува возење или управување со машини во рок од неколку часа.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на рамиприл опфаќа перзистентна сува кашлица и несакани дејства кои се јавуваат како резултат на хипотензијата. Сериозни несакани дејства се: ангиоедем, хиперкалиемија, ренално или хепатално оштетување, панкреатитис, тешки кожни реакции и неутропенија /агранулоцитоза.

Табеларен приказ на несакани дејства

Фреквенцијата на појава на несакани дејства е прикажана на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и непозната честота (несакани дејства забележани од пост-маркетиншкото искуство чија фреквенција не може да се одреди од достапните податоци). Во рамките на секоја група со различна зачестеност несаканите дејства се дадени по редослед на опаѓање на нивната сериозност.



	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непозната честота
<u>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</u>		Еозинофилија	Намален број на бели крвни клетки (вклучувајќи и неутропенија или агранулоцитоза) , намалување на бројот на црвени крвни клетки, намалување на хемоглобин, намален број на тромбоцити		Супресија на коскена срцевина, панцитопенија, хемолитичка анемија
<u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u>					Анафилактични или анафилктоидн и реакции, зголемени антинуклеарни антитела
<u>Нарушувања на ендокриниот систем</u>					Синдром на несоодветно лачење на антидиуретски хормон (СНАДХ)
<u>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</u>	Зголемено ниво на калиум во крвта	Анорексија, намален апетит			Намалено ниво на натриум во крвта



<u>Срцеви нарушувања</u>		Миокардијална исхемија вклучувајќи ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардија, аритмија, палпитации, периферен едем			
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>	Вртоглавица, главоболка	Парестезија, вертиго, агеузија, дисгеузија	Тремор, нарушување на рамнотежата		Церебрална исхемија вклучувајќи исхемичен мозочен удар и транзиторен исхемичен напад, нарушени психомоторни способности, чувство на печење, паросмија
<u>Нарушувања на видот</u>		Визуелни нарушувања вклучително и заматен вид	Конјуктивитис		
<u>Нарушувања на увото и системот за рамнотежа</u>			Нарушен слух, тинитус		
<u>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:</u>	Непродуктивна надразителна кашлица, bronхитис, синуситис, диспнеа	Бронхоспазам, вклучувајќи влошување на астма, назална конгестија			
	Гастроинтестинална	Панкреатитис, (пријавени се многу ретки случаи со фатален			



<u>Гастроинтестинални нарушувања:</u>	инфламација, нарушено варење на храната, абдоминален дискомфорт, диспепсија, гадење, дијареа, повраќање	исход при апликација на АКЕ инхибитори), зголемени ензими на панкреасот, ангиоедем на тенкото црево, горна абдоминална болка вклучувајќи и гастритис, констипација, сува уста	Глоситис		Афтозен стоматитис
<u>Бубрежни и уринарни нарушувања:</u>		Ренално оштетување вклучувајќи акутно ренално затајување, зголемена екскреција на урина, влошување на постоечката протеинурија, зголемено ниво на уреа во крвта, зголемено ниво на креатинин во крвта			
<u>Нарушувања кожа и поткожно ткиво</u>	Кожен осип, посебно макулопапулозен	Ангиоедем (во многу ретки случаи последователната опструкција на дишните патишта поради ангиоедемот може да има летален исход), пруритус,	Ексфолијативен дерматитис, уртикарија, онихолиза	Фотосензитивна реакција	Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson синдром, erythema multiforme, пемфигус, влошување на псоријазата, псоријазиформен дерматитис, пемфигоиден



		хиперхидроза			или лихеноиден егзантем или енантем, алопеција.
<u>Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво</u>	Мускулни спазми, мијалгија	Артралгија			
<u>Васкуларни пореметувања</u>	Хипотензија, ортостатска хипотензија, синкопа	Напливи на бранови топлина	Васкуларна стеноза, хипоперфузија, васкулитис		Raynaud-ов феномен
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>		Зголемени хепатални ензими и/или конјугиран билирубин	Холестатска жолтица, хепатоцелулар ни оштетувања		Акутна хепатална инсуфициенција , холестатски или цитолитичен хепатитис (многу ретко со фатален исход)
<u>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите:</u>		Транзиторна еректилна импотенција, намалено либидо			Гинекомастија
<u>Психијатриски нарушувања:</u>		Депресија, анксиозност, нервоза, немир, нарушено спиене вклучувајќи сомноленција	Конфузија		Нарушено внимание
<u>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</u>	Болка во градите, замор	Пирексија	Астенија		

Педијатриска популација

Безбедноста на рамиприл е следена кај 325 деца и адолесценти, на возраст од 2-16 години за време на две клинички студии. Иако природата и сериозноста на



несаканите ефекти се слични како оние кај возрасните, фреквенцијата на појавување е повисока кај децата:

Тахикардија, назална конгестија и ринитис, "чести" (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$) кај педијатриска, и "помалку чести" (т.е. $\geq 1/1000$ до $<1/100$) кај возрасната популација.

Конјунктивитис "чести" (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$) кај педијатриска додека "ретки" (т.е. $\geq 1/10000$ до $<1/1000$) кај возрасната популација.

Тремор и уртикарија "помалку чести" (т.е. $\geq 1/1,000$ до $<1/100$) кај педијатриската популација, додека "ретки" (т.е. $\geq 1/10000$ до $<1/1000$) кај возрасната популација.

Севкупната безбедност на профилот за Пирамил кај педијатриски пациенти не се разликува значително од безбедносниот профил кај возрасни.

Пријавување на несаканите дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање со АКЕ инхибитори се: изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија, шокова состојба), брадикардија, електролитен дисбаланс и ренална инсуфициенција.

Пациентите треба внимателно да се следат и доколку има потреба треба да се примени симптоматска и супортивна терапија. Предложени терапевски мерки се: примарна детоксификација (гастрична лаважа, администрација на адсорбенти) и мерки за подобрување на хемодинамската стабилност, вклучувајќи апликација на алфа 1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат (активниот метаболит на рамиприл) слабо се отстранува од циркулацијата со помош на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска категорија: АКЕ инхибитори, обични;



АТС код: C09A A05

Рамиприлат, активниот метаболит на про-лекот рамиприл го инхибира ензимот дипептидил-карбоксил-пептидаза I (синоними: ангиотензин конвертирачки ензим, кининаза II). Во плазмата и ткивата, овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активна вазоконстрикторна супстанција ангиотензин II како и разложувањето на активниот вазодилатор брадикинин. Редуцираното создавање на ангиотензин II и инхибицијата на разградбата на брадикинин резултираат со вазодилатација.

Ангиотензин го стимулира и ослободувањето на алдостерон; рамиприлат доведува до редукција на секрецијата на алдостерон. Кај црната популација на пациенти, хипертензивните пациенти (обично хипертоничари со ниско ниво на ренин) просечниот одговор кон монотерапијата со АКЕ инхибитор е послаб споредено со белата популација на пациенти.

5.1 Фармакодинамика

Антихипертензивен ефект

Апликацијата на рамиприл доведува до изразена редукција на периферниот васкуларен (артериски) отпор. Обично нема големи измени во реналниот крвен проток и степенот на гломеруларна филтрација. Апликацијата на рамиприл кај пациенти со хипертензија води до редукција на крвниот притисок (во супинална и исправена положба на телото) без да доведе до компензаторен пораст на срцевата фреквенција. По перорална апликација на единечна доза Пирамил антихипертензивниот ефект кај повеќето пациенти се јавува по 1-2 часа. Максимален ефект е регистриран 3-6 часа по перорална апликација на единечна доза од лекот а антихипертензивниот ефект трае околу 24 часа. При континуирана апликација на рамиприл максимален антихипертензивен ефект обично се постигнува по околу 3-4 недели терапија. Докажано е дека антихипертензивниот ефект се одржува по долготрајна апликација на рамиприл (2 години). Наглиот прекин на терапијата со рамиприл не резултира со брз и нагол пораст на крвниот притисок.

Срцева инсуфициенција

Рамиприл покажа ефикасност при примена како дополнување на стандардниот третман со диуретици и кардијални гликозиди (по избор) кај пациенти со срцева инсуфициенција функционална класа II-IV (New York Heart Association). Лекот имаше позитивен ефект врз кардијалната хемодинамика (го намали притисокот на полнење на левиот и десниот вентрикул, доведе до редукција на тоталниот периферен васкуларен отпор, го зголеми кардијалниот "output" и го зголеми го подобри срцевиот индекс). Лекот доведе и до редукција на невроендокрината активација.



Клиничка ефикасност и безбедност

Кардиоваскуларна превенција/нефропротекција

Беше изведена превентивна плацебо-контролирана студија (HOPE- студија) во која кај повеќе од 9200 пациенти рамиприл беше додаден на стандардната терапија. Во студијата беа вклучени пациенти со зголемен ризик од кардиоваскуларна болест во атеротромбоза (историја на коронарна срцева болест, инсулт или периферно васкуларно нарушување) или дијабетес мелитус со присутен најмалку еден дополнителен фактор на ризик (потврдена микроалбуминурија, хипертензија, зголемено ниво на тотален холестерол, ниско ниво на HDL холестерол или пушачи).

Студијата покажала дека рамиприл статистички значително ја намалува инциденцата на миокардијален инфаркт, смрт од кардиоваскуларни причини и удар, употребен сам или во комбинација (примарно комбинирани настани).

Резултати од HOPE студијата

	Пирамил	Плацебо	Релативен ризик (95% ci)	р- вредност
	%	%		
Сите пациенти	n=4,645	N=4,652		
Примарни комбинирани параметри	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
Миокардијален инфаркт	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
Смрт од кардиоваскуларно потекло	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
Секундарни параметри				
Смрт од која било причина	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Потреба за реваскуларизација	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Хоспитализација заради нестабилна ангина	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Хоспитализација заради срцева инсуфициенција	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Компликации асоцирани со дијабетес	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03



Во MICRO-HOPE студијата (субстудија на HOPE) кај 3577 пациенти на возраст од 55 години (без горна старосна граница) од кои поголем број со дијабетес мелитус тип 2 (и најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик) нормотензивни или хипертензивни, беше испитан ефектот на рамиприл 10 mg како дополнување на актуелниот медицински режим наспроти плацебо. Примарната анализа на резултатите од студијата покажа дека кај 117 (6.5%) од рамиприл групата и 149 (8.4%) од плацебо групата се јави нефропатија што соодветствуваше на RRR 24%; 95%CI (3-40), $p=0.027$.

Во REIN студијата (мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија) беше проценет ефектот на рамиприл врз падот на стапката на гломеруларна филтрација (GFR) кај 352 нормотензивни или хипертензивни пациенти (на возраст од 18-70 години) со слаба средна екскреција на протеини преку урината >1 и $<3\text{g}/24$ часа) или тешка протеинурија ($23\text{g}/24$ часа) како резултат на хронична недијабетска нефропатија. Двете субпопулации на пациенти беа стратифицирани проспективно.

Резултатите од главната анализа на пациентите со најтешка протеинурија (перано прекинати заради бенефит во рамиприл групата) покажаа дека средниот месечен пад на GFR беше понизок во рамиприл групата споредено со плацебо групата: -0.54 (0.66) наспроти -0.88 (1.03) ml/мин/месец; $p=0.038$.

Разликата помеѓу групите беше 0.34 (0.03 - 0.65)/месец и околу 4 ml/мин/година. Комбинираниот секундарен параметар (двојно повисока вредност на серумски креатинин во однос на почетната и/или краен стадиум на ренална болест (end stage renal disease-ESRD)) со потреба за дијализа или ренална трансплантација го достигнаа 23.1% од пациентите од рамиприл групата наспроти 45.5% од пациентите од плацебо групата ($p=0.02$).

Секундарна превенција по миокардијален инфаркт

Во AIRE студијата беа вклучени над 2000 пациенти со транзиторни/перзистентни клинички знаци на срцева инсуфициенција по потврден инфаркт на миокардот. Третманот со рамиприл беше започнат 3-10 дена по акутниот миокардијален инфаркт. Резултатите од студијата покажаа дека по среден период на следење од 15 месеци, mortalитетот кај пациентите кои примиле рамиприл беше 16.9% наспроти 22.6% кај плацебо групата. Овие податоци укажуваат на апсолутна редукција на mortalитетот од 5.7% и редукција на релативниот ризик од 27% ; 95% CI (11-40%).

Двојно блокирање на ренин-ангиотензин системот (RAAS)

Истовремено користење на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор било испитувано во две големи рандомизирани и контролирани студии - ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril



Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или пациенти со дијабетес мелитус тип 2 пропратен со оштетување на некој орган.

VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетска нефропатија.

Овие студии не покажале сигнификантна корист на реналниот или кардиоваскуларниот исход и морталитетот, додека пак во споредба со монотерапија забележан е зголемен ризик за хиперкалемија, хипотензија и акутно оштетување на бубрезите. Поради сличните фармакодинамски карактеристики ови резултати важат и кај другите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори.

Според ова, комбинацијата на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор не треба да се користи кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана да го тестира бенефитот од додавање на алискирен на стандарданата терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или и двете. Студијата била рано прекината поради ризикот од несакани ефекти. Кардиоваскуларна смрт и удар биле пофреквентни кај групата која примала алискирен во споредба со групата која примала плацебо. Исто така сериозни несакани ефекти (хиперкалемија, хипотензија, ренална дисфункција) биле пофреквентни кај групата која примала алискирен.

Педијатриска популација

Во рандомизирана, дупло-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија каде биле вклучени 244 педијатриски пациенти со хипертензија (73% примарна хипертензија), на возраст од 6-16 години, пациентите примиле ниска, средна и висока доза на рамиприл за постигнување на плазма концентрации на рамиприлат кои се во сооднос со опсегот на дозата за возрасни од 1,25mg, 5mg и 20mg на основа на телесната тежина. На крајот од 4-те недели, рамиприл бил неефикасен во крајната точка на намалување на систолниот крвен притисок, а го намалил дијастолниот крвен притисок со употреба на највисоката доза. И средните и високите дози од рамиприл покажале значителна редукција и на систолниот и на дијастолниот крвен притисок кај деца со потврдена хипертензија.

Овој ефект не се појавил во рандомизирана двојно-слепа студија со зголемување на дозата и со откажување во траење од 4 недели, а која била



изведена кај 218 педијатриски пациенти од 6-16 годишна возраст (75% примарна хипертензија), каде и дијастолните и систолните крвни притисоци покажале мало отскокнување, но не и статистички значајно враќање кон основната линија при употреба на сите три дози [ниска доза (0.625mg - 2.5 mg), средна доза (2.5mg -10mg) или висока доза (5mg – 20mg)] на рамиприл врз основа на тежината. Во педијатриската популација која е проучувана рамиприл не покажува линеарен дозен одговор.

5.2 Фармакокинетика и метаболизам

Апсорпција

После орална администрација, рамиприл брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 1 час. Степенот на ресорпција изнесува најмалку 56% одредено според уринарната елиминација на лекот и врз него не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт. По перорална апликација на дози од 2.5mg и 5mg Пирамил, биорасположивоста на активниот метаболит рамиприлат изнесува 45%. Максимална плазматска концентрација на рамиприлат (единствениот активен метаболит на рамиприл) се постигнува 2-4 часа по апликација на лекот. При секојдневна апликација на вообичаените дози од рамиприл стабилна плазматска концентрација на рамиприлат се постигнува на четвртиот ден од третманот.

Дистрибуција

Околу 73% од рамиприл и 56% од рамиприлат се наоѓаат врзани за протеините од плазмата.

Метаболизам

Рамиприл скоро целосно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазински естер, дикетопиперазинска киселина и глукурониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминација

Метаболитите на лекот примарно се елиминираат преку урината. Плазматската концентрација на рамиприл се намалува полифазно. Заради потентното сатурабилно врзување за АКЕ и бавната дисоцијација од ензимот, регистрирана е пролонгирана терминална фаза на елиминација при постоење на многу ниски концентрации на рамиприлат во плазмата. При примена на мултипли дози на рамиприл, со дозирање еднаш на ден, ефективниот полуживот на рамиприлат беше 13-17 часа (по апликација на доза од 5-10mg) и подолг (по апликација на пониски дози од 1.25-2.5mg). Оваа разлика се должи на сатурабилноста на капацитетот на ензимот АКЕ да го врзува рамиприлатот. Пероралната апликација на единечна доза рамиприл не резултира со



присуство на рамиприл и негови метаболити во мајчиното млеко: не е познат ефектот од апликација на мултипли дози од лекот.

Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на рамиприлат бидејќи реналниот клиренс на рамиприлат е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова резултира со зголемена концентрација на рамиприл во плазмата која опаѓа побавно споредено со пациентите со нормална ренална функција.

Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб метаболизмот на рамиприл и рамиприлат е намален заради намалената активност на хепаталните естерази. Кај овие пациенти регистрирана е зголемена концентрација на рамиприл во плазмата. Максималната плазматска концентрација на рамиприлат која е регистрирана кај овие пациенти не се разликува од Стах кај пациенти со нормална хепатална функција.

Лактација

Една единечна перорална доза од 10mg рамиприл покажува недетектибилно ниво во млекото на мајката. Сепак ефектот на повеќе дози не е познат.

Педијатриска популација

Фармакокинетичкиот профил на рамиприл бил проучуван кај 30 педијатриски хипертензивни пациенти, од 2-16 години старост, со тежина 10kg. После дози од 0.05 до 0.2mg/kg, рамиприл брзо се метаболизира до рамиприлат. Пик плазма концентрациите на рамиприлат се појавиле во тек на 2-3 часа. Клиренсот на рамиприлат во висок степен е во корелација со log од телесната тежина ($p < 0.01$) како и од дозата ($p < 0.001$). Клиренсот и волуменот на дистрибуција се зголемуваат со секое зголемување на староста на децата за секоја дозна група. Дозата од 0.05mg/kg кај деца достигнале нивоа на изложување кои се во споредба со оние кај возрасни кои биле третирани со рамиприл 5mg. Доза од 0.2mg/kg резултирала со нивоа на изложување повисоки од максималната предложена доза од 10 mg на ден кај возрасни.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Пероралната апликација на рамиприл кај глодари и кучиња не резултираше со акутно токсично дејство на лекот. Беа спроведени студии со хронична перорална апликација на рамиприл кај стаорци, кучиња и мајмуни. Кај сите 3 видови беа утврдени промени во електролитниот статус и крвната слика. Фармакодинамиската активност на рамиприл резултираше со изразено



зголемување на јукстагломеруларниот апарат при примена на дневни дози од 250mg/kg/ден кај кучиња и мајмуни.

Не беа регистрирани штетни ефекти при апликација на дози од 2, 2.5 и 8 mg/kg/ден кај стаорци, кучиња и мајмуни, соодветно.

Податоците од студиите за репродуктивна токсичност спроведени кај стаорци, зајаци и мајмуни не укажаа на тератоген ефект на лекот.

Не беше забележано нарушување на фертилитетот кај машките и женските примероци.

Употребата на рамиприл во доза од $\geq 50\text{mg/kg}$ кај женки на стаорци за време на феталниот период и лактацијата резултираше со иреверзибилно оштетување на бубрезите (дилатација на реналниот пелвис) на младенчињата.

Резултатите од обемните испитувања за мутагенсот со вклучени неколку тест системи не укажуваат на мутагено или генотоксично дејство на лекот.

Кај многу млади стаорци беше забележано иреверзибилно оштетување на бубрезите после употребата на единечна доза на рамиприл.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза

Прежелатинозен скроб

Преципитиран силикон диоксид (E 551)

Глицин хидрохлорид (E 640)

Глицерол дибехенат

Додатно за Пирамил 2,5 mg: жолт железо оксид (E172) и

Додатно за Пирамил од 5 mg: црвен железо оксид (E172).

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува до 25°C. Да се чува во оригиналното пакување.

Да се чува на места достапни за деца.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер

Големини на пакувања: 28 таблети



6.6 Инструкции за употреба/ракување

Нема специјални барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ Перо Наков бр.33., Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

2,5 mg: 15-7159/2

5 mg: 15-7160/2

10 mg: 15-7158/6

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

29.05.2007 год, 09.07.2015 год.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2018

