

ПРЕДЛОГ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

TRITACE

Активна супстанција: рамиприл.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

TRITACE 2.5 mg, таблети

Една таблета содржи 2.5 mg рамиприл.

TRITACE 5 mg, таблети

Една таблета содржи 5 mg рамиприл.

TRITACE 10 mg, таблети

Една таблета содржи 10 mg рамиприл.

За целата листа на помошни супстанции, види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

TRITACE 2.5 mg, таблети

Жолто-бела долгнавеста таблета со рецка.

TRITACE 5 mg, таблети

Розева долгнавеста таблета со рецка.

TRITACE 10 mg, таблети

Бела долгнавеста таблета со рецка.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

- Третман на хипертензија.
- кардиоваскуларна превенција: редукција на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет кај пациенти со:
 - симптоматска атеротромботска болест (историја на коронарна срцева болест или инсулт, периферна васкуларна болест) или
 - дијабетес со присутен најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик.
- 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
- Како секундарна превенција по акутен инфаркт на миокардот: редукција на морталитетот 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 TRITACE таблетата да се зема еднаш на ден, во исто време од денот.

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

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

Возрасни пациенти

Пациенти на терапија со диуретици

По почеток со третманот со TRITACE може да се јави хипотензија. 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 TRITACE.

Кај хипертензивните пациенти кои се на терапија со диуретици третманот со TRITACE треба да се воведи со почетна доза од 1.25 mg. Треба да се следи реналната функција и серумскиот калиум. Последователно, дозата од лекот треба да се прилагоди во зависност од крвниот притисок на пациентот.

Хипертензија

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

TRITACE може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови.

Почетна доза

Терапијата со TRITACE 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 почне со доза од 1.25 mg под строг медицински надзор.

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 рамиприл. Обично лекот се аплицира еднаш на ден.

Кардиоваскуларна превенција



Почетна доза

Препорачана почетна доза е 2.5 mg, 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 режим на дозирање кај пациенти кои се на конкомитантна терапија со диуретици.

Третман на ренална болест

- *кај пациенти со дијабетес и микроалбинурија*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 1.25 mg, 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 ирисушен најмалку еден кардиоваскуларен фактор на ризик*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 2.5 mg, 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 ирисуство на макропротеинурија $\geq 3g/ден$)*

Почетна доза

Препорачана почетна доза е 1.25 mg, 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.



Симптомотска 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 ѓрвенција по акутен инфаркт на миокардој асоциран со срцева инсуфициенција

Почетна доза

Препорачана почетна доза која се аплицира 48 часа по миокардијалниот инфаркт кај клинички и хемодинамски 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 се на конкомитантна 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 затајување 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 обрати 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 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: рамиприл слабо се дијализира; почетната доза е 1.25 mg/ден; максимална дозволена дневна доза е 5 mg; рамиприл треба да се аплицира неколку часа по изведување на дијализата.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациентите со хепатално оштетување третманот со TRITACE може да се почне само под строг медицински надзор а максимална дозволена дневна доза е 2.5 mg рамиприл.

Посиари пациенти

Заради поголемиот ризик од појава на несакани дејства кај оваа група на пациенти третманот со TRITACE 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

Во одсуство на податоци за безбедност и ефикасност, лекот не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години.

4.3 Контраиндикации

- Реакција на пречувствителност на активната супстанција, на било кој АКЕ инхибитор или на некој од ексципиентите (видете дел 6.1).
- Историја на ангиоедем (хередитарен, идиопатски или претходна појава на ангиоедем асоциран со примена на АКЕ инхибитори или АПРА).
- 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.
- Втор и трет триместер од бременост (видете дел 4.4 и 4.6).
- Рамиприл не смее да се употребува кај хипотензивни или хемодинамски нестабилни пациенти..

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост **Посебни популации**



- **Бремени жени**

Третманот со АКЕ инхибитори како рамиприл, или антагонисти на ангиотензин II рецептори (АПРА) не треба да се почнува за време на бременост. Освен во случаи каде што е неопходно да се продолжи со терапија со АКЕ инхибитор/АПРА, пациентките кои планираат да забременат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврден безбедносен профил при употреба за време на бременост. Во случај на бременост, терапијата со АКЕ инхибитор/ АПРА треба веднаш да се прекине и доколку има услови треба да се почне со примена на алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

- **Пациенти изложени на особено голем ризик од појава на хипотензија**

Пациенти со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем

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

До сигнификантно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот може да дојде кај:

- пациенти со тешка хипертензија;
- пациенти со декомпензирана конгестивна срцева инсуфициенција;
- пациенти со хемодинамски релевантно нарушување на протокот на крв низ левиот вентрикул (на пример аортална или митрална стеноза);
- пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија со секундарна ренална инсуфициенција;
- пациенти кај кои има 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.

За време на терапијата претходно спомнатите ризични групи на пациенти треба да се под медицински надзор со вклучен постојан мониторинг на крвниот притисок.

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

- **Транзијорна или перзистентна срцева инсуфициенција и миокардијален инфаркт**



- **Пациенти кај кои во случај на акутна хипотензија може да се јави срцева или церебрална исхемија**

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

- **Послари пациенти**

Видете дел 4.2.

- **Хирургија**

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

- **Следење на реналната функција**

Пред и за време на терапијата треба да се направи проценка на реналната функција и да се направи прилагодување на дозата. Ова посебно се однесува за првите недели од почетокот на третманот. Посебно внимателен мониторинг е потребен кај пациентите со ренално оштетување (видете дел 4.2). При примена на TRITACE постои зголемен ризик од нарушување на реналната функција, посебно кај пациенти со когнитивна срцева инсуфициенција или оние на кои им е извршена трансплантација на бубрег.

- **Ангинедем**

Регистрирана е појава на ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го рамиприл (видете дел 4.8).

Во случај на ангиоедем третманот со TRITACE 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 TRITACE (видете дел 4.8). Присутни симптоми се абдоминална болка (со или без гадење или повраќање).

- **Анафилактични реакции за време на десензибилизација**

При апликација на АКЕ инхибитори се зголемуваат: можноста за појава и интензитетот на анафилактичните и анафлактоидни реакции кон отров од инсекти и други алергени. Пред десензибилизација, терапијата со TRITACE треба привремено да се прекине.

- **Хиперкалиемија**

Регистрирана е појава на хиперкалиемија кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го TRITACE.

Пациенти ризични за развој на хиперкалиемија се: пациенти со ренална инсуфициенција, пациенти на возраст >70 години, со неконтролиран дијабетес мелитус, кои користат калиумова сол, пациенти на терапија со диуретици кои



го штедат калиумот, на терапија со други активни супстанции или со присутни состојки кои го зголемуваат плазматското ниво на калиум (дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза). Кај претходно спомнатите ризични пациенти, се препорачува да се прави редовен мониторинг на серумскиот калиум (видете дел 4.5).

- **Неутропенија/агранулоцитоза**

Пријавени се ретки случаи на неутропенија/агранулоцитоза и на супресија на коскената срцевина. Со цел да се утврди појавата на леукопенија, се препорачува да се следи бројот на бели крвни клетки. Се препорачува овие тестови почесто да се прават во почетната фаза од третманот и кај пациентите со нарушена ренална функција, кај оние со конкомитантна колагена болест (на пример ериматоиден лупус или склеродермија) и кај сите пациенти кои се на терапија со производи кои може да влијаат врз крвната слика (видете дел 4.5 и 4.8)

- **Раса**

Кај пациентите од црна раса регистрирана е поголема фреквенција на ангиоедем во однос на пациентите од другите раси. Како и останатите АКЕ инхибитори, рамиприл може да е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај црните пациенти споредено со пациентите од останатите раси. Ова најверојатно се должи на повисоката преваленца на хипертензија со ниско ниво на ренин кај црната популација на пациенти.

- **Кашлање**

Пријавено е кашлање за време на третманот со АКЕ инхибитори. Кашлањето е карактеристично: непродуктивно, перзистентно и се повлекува со прекин на третманот. Оваа појава треба да се земе во предвид при поставување на диференцијална дијагноза на присутна кашлица.

4.5 Интеракции

Контра-индицирани комбинации

Екстракорпорални третмани при кои крвта доаѓа до контакт со негативно наелектризирани 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 анафилактични реакции (видете дел 4.3). Во случаи кога ваквата терапија е неопходна, треба да се користи друг тип на дијализантна мембрана или друга класа на антихипертензивни агенси.

Претпазливост при употреба

Соли на калиум, хејарин, диуретици кои го штедаат калиумот и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи антиагонисти на ангиотензин II, иримејоприм, такарлимус, циклоспирин):



заради можната појава на хиперкалиемија, нивото на калиум мора внимателно да се следи.

Антихипертензивни лекови (на пр. диуретици) и други сустијанци кои го намалуваат крвниот притисок (на пр. нитрати, трициклични антидепресивни лекови, анестетици, акутен внес на алкохол, баклофен, алфузосин, доказосин, празосин, тамсулозин, теразосин): зголемен ризик од хипотензија (видете дел 4.2 за диуретици).

Вазопресорни симпатомиметици и други сустијанци (еинефрин) кои може да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл: се препорачува следење на крвниот притисок.

Алопуринол, имуносупресивни лекови, кортикостероиди, прокаинамид, симпатетици и други лекови кои може да влијаат врз крвната слика: зголемен ризик од хематолошки ефекти (видете дел 4.4).

Соли на литиум: при примена на АКЕ инхибитори може да се намали елиминацијата на литиум и да се зголеми неговата токсичност. Нивото на литиум мора да се следи.

Антидијабетични лекови вклучувајќи инсулин: може да се јави хипергликемија. Зарди тоа, при ко-апликација треба внимателно да се следи нивото на гликоза.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина: може да се очекува намален антихипертензивен ефект на TRITACE. Ко-администрацијата на АКЕ инхибитори и НСАИЛ може да предизвика влошување на реналната функција и зголемување на нивото на калиум.

4.6 Бременост и доене

Бременост

TRITACE не се препорачува за употреба за време на првиот триместер од бременоста (видете дел 4.4) а е контраиндициран за употреба за време на вториот и третиот триместер од бременоста (видете дел 4.3).

Иако нема убедливи докази од епидемиолошките студии за тератогено дејство на лекот при апликација на АКЕ инхибитори за време на првиот триместер, сепак не може да се исклучи мал пораст на ризикот. Освен во случаи каде што е неопходно да се продолжи со терапија со АКЕ инхибитор, пациентките кои планираат да забременат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Во случај на бременост, терапијата со АКЕ инхибитор треба веднаш да се прекине и доколку има услови треба да се почне со примена на алтернативна терапија.



Примената на АКЕ инхибитори/АПРА за време на вториот и третиот триместер од хуманата бременост резултира со фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидроамнион, заостанување во осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренално затајување, хипотензија, хиперкалиемија)(видете дел 5.3).

Кај пациентки кои примале АКЕ инхибитори од вториот триместер на бременоста треба редовно да се прави ултразвучен преглед на реналната функција и черепот. Новородените од мајки кои биле на терапија со АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат за знаци на хипотензија, олигурија и хиперкалиемија (видете дел 4.3 и 4.4).

Во одсуство на податоци за примената на рамиприл за време на доење пациентките кои планираат да дојат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврдена безбедност при употреба за време на доење. Ова посебно се однесува при доење на новородено или недоносено доенче.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Некои од несаканите дејства на лекот (пр. симптомите на намален крвен притисок како вртоглавица) може да ја намалат концентрацијата на пациентот и способноста навремено да реагира што може да има влијание врз неговата способност да вози и управува со машини.

Овие несакани дејства најчесто се јавуваат на почеток од третманот или при префрлање од друга терапија. По апликација на првата доза од лекот или при зголемување на дозата не се препорачува возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Безбедносниот профил на рамиприл опфаќа несакани дејства кои се јавуваат како резултат на хипотензијата и перзистентно суво кашлање.

Тешки несакани дејства се: ангиоедем, хиперкалиемија, ренално или хепатално оштетување, панкреатитис, тешки кожни реакции и неутропенија/агранулоцитоза.

Според фреквенцијата на јавување несаканите дејства се дефинирани како:

Многу чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Повремени: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Ретки: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Многу ретки: $< 1/10000$

Непозната фреквенција: фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци.

Несаканите дејства се наведени според опаѓање на нивниот интензитет.

	Чести	Повремени	Ретки	Многу ретки	Непозната фреквенција
--	-------	-----------	-------	-------------	-----------------------



Нарушувања на срцето		Миокардијална исхемија вклучувајќи ангина пекторис, тахикардија, аритмија, палпитации, периферен едем			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Еозинофилија	Намален број на бели крвни клетки (неутропенија или агранулоцитоза), намален број на еритроцити, намален хемоглобин, намален број на тромбоцити,		Супресија на коскената срцевина, панцитопенија хемолитичка анемија,.
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица	Вертиго, парестезија, агезија, дисгезија,	Тремор, нарушена рамнотежа		Церебрална исхемија вклучувајќи исхемичен мозочен удар и транзиторен исхемичен напад, нарушена психомоторика, чувство на печење, паросмиа
Нарушувања на окото		Визуелни нарушувања вклучително заматен вид,	Коњуктивит		
Нарушувања на увото			Нарушен слух Тинитус		
Респираторни, медијастинални и торакални нарушувања	Не-продуктивна иритирачка кашлица, бронхитис,	Бронхоспазам вклучувајќи влошување на симптомите на астма, назална			



	синуситис, диспнеа	конгестија			
Нарушувања на гастроинтести налниот систем	Гастроинтести нална инфламација, нарушено варење на храната, абдоминален дискомфорт, диспепсија, дијареа, наузеа, повраќање	Панкреатитис (пријавени се многу ретки случаи со фатален исход при апликација на АКЕ инхибитори), зголемени ензими на панкреасот, ангиоедем на тенкото црево, горна абдоминална болка и гастритис, констипација. Сува уста		Глоситис ,	Афтозен стоматитис
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Ренално оштетување вклучувајќи акутно ренално затајување, зголемена екскреција на урина, зголемено ниво на уреа во крвта, зголемено ниво на креатинин во крвта			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Исип (посебно макулопапулоз ен)	Ангиоедем (во многу ретки случаи последователната обструкција на дишните патишта може да има летален исход), пруритус, хиперхидроза.	Ексфолијати вен дерматитис, уртикарија, онихолиза		Токсична епидермална некролиза, Steven-Johnson-ов синдром, мултиформен еритем, пемфигус, влошување на псоријазата, псотријазиформ ен дерматитис пемфигоид или лихеноиден егзантем или енантем, алопеција.
Нарушувања	Мускулни	Артралгија			Артралгија,



на мускулите и сврзното ткиво	спазми, мијалгија				мускулни спазми, мускулна слабост, мускулоскелетна вкочанетост, тетанус од хидрохлоротијазидот
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Зголемено ниво на калиум во крвта	Анорексија, намален апетит			Намалено ниво на калиум во крвта,
Васкуларни нарушувања	Хипотензија, ортостаска хипотензија, синкопа,	Топлотни бранови	Васкуларна стеноза, хиперфузија, васкулитис		Raunaud-ов феномен,
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Градна болка слабост,	Фебрилност	Астенија		
Нарушувања на имуниот систем					Анафилактични или анафилactoидни реакции кон рамиприл, зголемени антинуклеарни антитела
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемени хепатални ензими и/или коњуриран билирубин	Холестатски хепатитис „ хепатоцелуларни оштетувања		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката		Транзиторна импотенција (намалена ерекција) намалено либидо,			Гинекомастија
Психијатриски нарушувања		Депресија, анксиозност, нервоза, немир,	Конфузија		Нарушено внимание



		нарушено спиење вклучувајќи сомноленција			
--	--	--	--	--	--

4.9 Предозирање

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

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

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори, обични.

АТС код: C09AA05

Механизам на дејство

Рамиприлат, активниот метаболит на про-лекот рамиприл го инхибира ензимот дипептидил-карбоксил-пептидаза I (синоними: ангиотензин конвертирачки ензим, киназа II). Во плазмата и ткивата, овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активна вазоконстрикторна супстанција ангиотензин II, како и разложувањето на активниот вазодилататор 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 инхибитори 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 положбана телото) без да доведе до компензаторен пораст на срцевата фреквенција. По перорална апликација на единечна доза рамиприл 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: Рамирил 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 притисок на полнење на левиот и десниот вентрикул, доведе до редукција на тоталниот периферен васкуларен отпор, го зголеми кардијалниот "output", и го подобри срцевиот индекс). Лекот доведе и до редукција на невроендокрината активација.

Клиничка ефикасност и безбедност

Кардиоваскуларна превенција/нефропротекција

Беше изведено превентивна плацебо-контролирана студија (НОРЕ-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 по атеротромбоза (историја на коронарна срцева болест, инфаркт 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).

Резултати од НОРЕ студијата

	Рамирил %	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 кардиоваскуларна потекло	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
Инфаркт	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Секундарни параметри				
Смрт од било која причина	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Потреба за ре-васкуларизација	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 ≥ 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 протеин преку урината >1 и <3 g/24 часа) или тешка протеинурија (≥ 3 g/24 часа) како резултат на хронична не-дијабетска нефропатија. Двете субпопулации на пациенти беа стратифицирани проспективно.

Резултатите од главната анализа на пациентите со најтешка протеинурија (прерано 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 акутен 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, морталитетот кај пациентите кои примиле рамиприл беше 16.9% наспроти 22.6% кај плацебо групата. Овие податоци укажуваат на апсолутна редукција на морталитетот од 5.7% и редукција на релативниот ризик од 27%; 95% CI (11-40%).

5.2 Фармакокинетика

Ресорпција

По перорална апликација рамиприл брзо се ресорбира од гастроинтестиналниот систем; 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 систем. По перорална апликација на дози од 2.5 mg и 5 mg рамиприл, 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 рамиприлат 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 полу-живот на рамиприлат беше 13-17 часа (по апликација на доза од 5-10 mg) и подолг (по апликација на пониски дози од 1.25-2.5 mg). Оваа разлика се должи на сатурабилноста на капацитетот на ензимот АКЕ да го врзува рамиприлат. 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 рамиприлат 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 она кај пациенти со нормална хепатална функција.

5.3 Предклинички податоци за безбедност



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 специеси 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 250 mg/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 ≥ 50 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.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

- Хипромелоза
- Прежелатинозен пченкарен скроб
- Микрокристална целулоза
- Натриум стеарилфумарат
- Железо оксид хидрат (E 172, само во TRITACE 2.5 mg, таблети)
- Железен (III) оксид (E 172, само во TRITACE 5 mg ,таблети)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Пакување

Кутија со PVC/Alu блистери.

6.6 Упатство за употреба

Секоја неупотребена количина од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

САНОФИ АВЕНТИС S.P.A. Scopitto, Италија

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА доол, Ленинова бр.5, 1000, Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Tritace 2.5 мг: кутија со 28 таблети; Реш.бр:15-17253/07 од 11.12.2007

Tritace 5 мг: кутија со 28 таблети; Реш.бр: 15-17254/07 од 11.12.2007

Tritace 10 мг: кутија со 28 таблети; Реш.бр: 15-17255/07 од 11.12.2007

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО
ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2012 година

