

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамиприл Ауробиндо 5 mg таблетки
Ramipril Aurobindo 5 mg tablets

Рамиприл Ауробиндо 10 mg таблетки
Ramipril Aurobindo 10 mg tablets

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № <u>20100314</u> |
| Разрешение № <u>П - 9573/04.05.2010</u> |
| Одобрение № |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (ramipril).
Всяка таблетка съдържа 10 mg рамиприл (ramipril).

Помощно вещество:
Всяка таблетка съдържа 21,7 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка съдържа 49,4 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, Вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Рамиприл Ауробиндо 5 mg таблетки
Бledo розови, мозаични, плоски, със скосени краища, продълговати, без покритие
таблетки, шамповани с "H" и "19" от двете страни на делителната черта от едната страна
и делителната черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни
половини.

Рамиприл Ауробиндо 10 mg таблетки
Бели до почти бели, плоски, със скосени краища, продълговати, без покритие,
шамповани с "H" и "20" от двете страни на делителната черта от едната страна и
делителната черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни
половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Сърдечно-съдова превенция: намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с:
 - проявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за коронарно заболяване или инсулт, или периферна съдова болест) или
 - диабет с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1).
- Лечение на бъбречно заболяване:
 - Начална диабетна гломерулна нефропатия, определена от наличие на микроалбуминурия;
 - Проявена диабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (вж. точка 5.1),

- Проявена недиабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия ≥ 3 g/ на ден (вж. точка 5.1).
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острата фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, с начало повече от 48 часа след остър миокарден инфаркт.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Рамиприл Ауробиндо 5 mg таблетки:

Тази концентрация не е подходяща за дози под 2,5 mg.

Рамиприл Ауробиндо 10 mg таблетки:
Тази концентрация не е подходяща за дози под 5 mg.

За дози < 2,5 mg / ден Рамиприл Ауробиндо не е подходящ. Налични са други лекарствени продукти на рамиприл в подходяща концентрация.

Препоръчва се Рамиприл Ауробиндо да бъде приеман всеки ден, по едно и също време на деня.

Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, Рамиприл Ауробиндо може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).

Рамиприл Ауробиндо трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

Възрастни

Пациенти, лекувани с диуретици

След започване на терапия с Рамиприл Ауробиндо, 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 спряен 2 до 3 дни преди началото на терапията с Рамиприл Ауробиндо(вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спряен, терапията с Рамиприл Ауробиндо трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и плазмения калий. Последващата дозировка на Рамиприл Ауробиндо 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.

Рамиприл Ауробиндо може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти.

Начална доза

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

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да настъпи значително понижаване 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

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

Сърдечно-съдова превенция

Начална доза

Препоръчваната начална доза е 2,5 mg Рамиприл Ауробиндо веднъж дневно.

Титриране и поддържаща доза

В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата следва постепенно да се повишава. Препоръчва се удвояване на дозата след една или две седмици лечение, и – след още две или три седмици – да се повиши до таргетната поддържаща доза от 10 mg Рамиприл Ауробиндо веднъж дневно.

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

Лечение на бъбречно заболяване

При пациенти с диабет и микроалбуминурия:

Начална доза:

Препоръчваната начална доза е 1,25 mg Рамиприл Ауробиндо 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 Рамиприл Ауробиндо 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 Рамиприл Ауробиндо след една или две седмици и след това до 10 mg Рамиприл Ауробиндо след още две или три седмици. Таргетната дневна доза от 10 mg.

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

Начална доза:

Препоръчваната начална доза е 1,25 mg Рамиприл Ауробиндо 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, препоръчаната начална доза е 1,25 mg дневно.

Титриране и поддържаща доза

Рамиприл Ауробиндо 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 Рамиприл Ауробиндо трябва да започне само под стриктен медицински контрол и максималната дневна доза е 2,5 mg Рамиприл Ауробиндо .

Пациенти 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 от 1,25 mg.

Педиатрична популация

Рамиприл Ауробиндо не се препоръчва за употреба при деца и юноши до 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества или друг АСЕ инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим)(вижте точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие на предишен ангиоедем от лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs))
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Рамиприл не трябва да бъде прилаган при пациенти с хипотония или нестабилна хемодинамика.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност: Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs) не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори / AIIIRAs, 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/ AIIIRAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата

Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата 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-алдостерон системата 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 обемно натоварване).

- 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.

- Пациенти в старческа 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).

В случай на ангиоедем, приемът на Рамиприл Ауробиндо 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 рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от появата 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 Рамиприл Ауробиндо преди десенсибилизация.

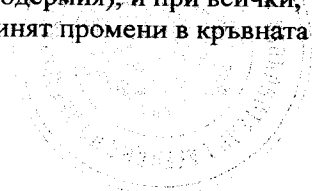
Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с Рамиприл Ауробиндо, 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).

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, и е съобщавана костно-мозъчна супресия. 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 всички, 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, вероятно поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата хипертонична 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.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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, теразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици)

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на Рамиприл Ауробиндо : 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 литий може да се увеличи. Нивата на литий 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 Рамиприл Ауробиндо . Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

4.6. Бременност и кърмене

Рамиприл Ауробиндо не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (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 АСЕ 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 АСЕ 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 АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АСЕ инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) 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. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). В случай на експозиция на АСЕ инхибитор през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), 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 странични ефекти (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

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.

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/10\ 000$); 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>Сърдечни нарушения</u> | | Миокардна исхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем | | | |
| <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 нервната система</u> | Главоболие, замаяване | Световъртеж, парестезия, агезия, дисгезия | 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 | Конюнктивит | | |
| <u>Нарушения на ухото и лабиринта</u> | | | Увреждане на слуха, тинитус | | |
| <u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u> | Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея | Бронхоспазм, включително обострена астма, запушен нос | | | |
| <u>Стомашно-</u> | Стомашно- | Панкреатит | Глосит | | Афтозен |

| | | | | | |
|--|---|--|--|-------------------------------|--|
| <u>чревни нарушения</u> | чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане | (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, висока коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата | | | стоматит |
| <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 кожата и подкожната тъкан</u> | Обрив, обикновено макулопапулозен | Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем 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, псориаатичен 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 метаболизма и храненето</u> | Повишено ниво на калий в кръвта | Анорексия, понижен апетит | | | Понижено ниво на натрия в кръвта |
| <u>Съдови</u> | Хипотония, | зачервяване | Стесняване | | феномен на |

| | | | | | |
|---|----------------------|---|---|--|--|
| <u>нарушения</u> | ортостатизъм, синкоп | | на съдовете, хипоperfузия, васкулит | | Raynaud |
| <u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u> | Гръдна болка, умора | Пирексия | Астения | | |
| <u>Нарушения на имунната система</u> | | | | | Анафилактични или анафилактични реакции, повишени антинуклеарни и антитела |
| <u>Хепато-билиарни нарушения</u> | | Повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгиран билирубин | Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане | | Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход). |
| <u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u> | | Преходна еректилна импотенция, понижено либидо | | | Гинекомастия |
| <u>Психични нарушения</u> | | Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост | Състояние на обърканост | | Нарушено внимание |

4.9. Предозиране

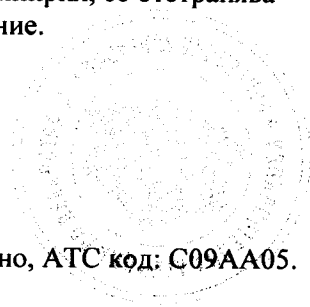
Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите 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 кръвообръщение.

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 вазодилататор 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 АСЕ 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 на 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 превенция/нефропротекция:

Проведено е плацебо контролирано проучване за превенция (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 микроалбинурия, 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, смърт по сърдечно-съдова причина и инсулт, самостоятелно или в комбинация (първично комбинирани събития).

Основни резултати от изпитването HOPE

| | Рамиприл | Плацебо | Относителен риск (95% доверителен интервал) | p-стойност |
|-----------------------------|----------------|----------------|--|------------------|
| | % | % | | |
| Всички пациенти | n=4 645 | N=4 652 | | |
| Първично комбинирани | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70-0,86) | <0,001 |

| събития | | | | |
|---|------|------|------------------|--------|
| Миокарден инфаркт | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70-0,90) | <0,001 |
| Сърдечно-съдова смърт | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64-0,87) | <0,001 |
| Инсулт | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56-0,84) | <0,001 |
| Вторични крайни точки | | | | |
| Смърт по всякаква причина | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75-0,95) | 0,005 |
| Необходимост от реваascularизация | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77-0,94) | 0,002 |
| Хоспитализация поради нестабилна ангина | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Усложнения, свързани с диабет | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

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.

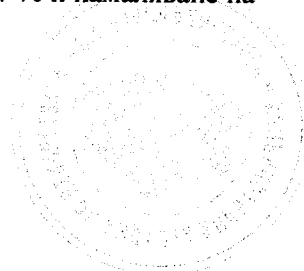
Основният анализ на пациентите с най-тежка протеинурия (частта от пациенти преждевременно отстранена, поради предимствата при групата на рамиприл) показва, че средната честота на влошаване на СГФ за месец е била по-ниска при рамиприл, отколкото при плацебо; -0,54 (0,66) спрямо -0,88 (1,03) ml/min /месец, 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).

Вторична превенция 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%]).

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 %.

Метаболизъм

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.

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 юкстагломеруларния 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.

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

Рамиприл Ауробиндо 5 mg таблетки
Нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Лактоза монохидрат
Натриев хидроген карбонат (E500)
Кроскармелоза натрий (E468)
Железен оксид, червен (E172)
Натриев стеарилфумарат

Рамиприл Ауробиндо 10 mg таблетки
Нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Лактоза монохидрат
Натриев хидроген карбонат (E500)
Кроскармелоза натрий (E468)
Натриев стеарилфумарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

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

6.5. Данни за опаковката

Рамиприл Ауробиндо таблетки са налични в:
Блистер опаковка (полиамид / алуминий / PVC / алуминий).
Бял непрозрачен контейнер HDPE с винтова капачка PP

Опаковки:

Рамиприл Ауробиндо 5 mg таблетки
Блистер опаковка: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 и 500 таблетки
HDPE контейнер опаковка: 30 и 1000 таблетки

Рамиприл Ауробиндо 10 mg таблетки
Блистер опаковка: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 и 500 таблетки
HDPE контейнер опаковка: 30 и 1000 таблетки



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

"Ауробиндо Фарма България" ЕАД
ул. "Професор Христо Вакарелски" 5, ет.1, ап.4,
кв. Витоша,
гр. София 1700
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА : 03/2010

