

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамиприл Тева 5 mg таблетки
Ramipril Teva 5 mg tablets

Рамиприл Тева 10 mg таблетки
Ramipril Teva 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2010 03 18 / 19
Разрешение №	62727-8
BG/MA/MP	13-06-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рамиприл Тева 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (ramipril).

Рамиприл Тева 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg рамиприл (ramipril).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка Рамиприл Тева 5 mg съдържа 96,47 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Рамиприл Тева 10 mg съдържа 193,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Рамиприл Тева 5 mg таблетки са розови, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с диаметър 6,5 mm, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

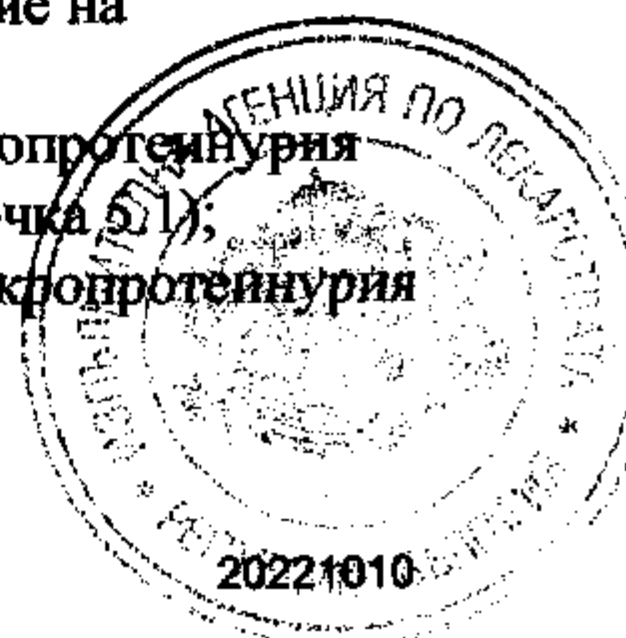
Рамиприл Тева 10 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с диаметър 9 mm, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Сърдечно-съдова профилактика: намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с:
 - проявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за коронарно заболяване или инсулт, или периферна артериална 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 дневно (вж. точка 5.1).
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност



- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острия фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, с начало повече от 48 часа след остър миокарден инфаркт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се Рамиприл Тева таблетки да се приемат веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Тъй като приемът на храна не променя бионаличността, Рамиприл Тева таблетки може се приема независимо от храненето (вж. точка 5.2). Рамиприл Тева трябва да се поглъща с течност. Таблетките не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Възрастни

Пациенти на лечение с диуретици

След започване на лечение с рамиприл може да се наблюдава хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които са на едновременно лечение 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, приемът на диуретика трябва да бъде прекратен 2 до 3 дни преди началото на терапията с рамиприл (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спрял, терапията с рамиприл трябва да започне с доза от 1,25 mg. Трябва да се контролира бъбречната функция и нивото на калий в кръвта. Корекция на дозата трябва да се направи съобразно желаното кръвно налягане.

Хипертония

Дозата трябва да бъде определяна индивидуално според профила на пациента (вж. точка 4.4) и контрола на кръвното налягане.

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

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно.

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

Дозата може да се увеличава постепенно на интервал от 2 до 4 седмици в зависимост от ефекта и поносимостта до максимална доза 10 mg веднъж дневно. При незадоволителен ефект на дневна доза от 10 mg, трябва да се обсъди комбинирана терапия с добавяне на втори антихипертензивен лекарствен продукт. Обичайната поддържаща доза е 2,5-5 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 10 mg.

Сърдечно-съдова превенция

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg рамиприл еднократно дневно.

В зависимост от поносимостта на пациента към активното вещество, дозата трябва да се повишава постепенно. Препоръчва се дозата да се удвои една или две седмици след началото на лечението, и след още две до три седмици да се повиши до таргетната поддържаща доза от 10 mg рамиприл еднократно дневно.

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

Лечение на бъбречно заболяване

При пациенти с диабет и микроалбуминурия

Препоръчителната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване 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

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване на еднократната дневна доза до 5 mg след една или две седмици и до 10 mg след още две или три седмици. Таргетната дневна доза е 10 mg.

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

Препоръчителната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от поносимостта на пациента към рамиприл, дозата може да се увеличи. Препоръчва се увеличаване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

Симптоматична сърдечна недостатъчност

При стабилизирани пациенти на диуретична терапия, препоръчителната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличава постепенно в зависимост от ефекта и поносимостта, като увеличението трябва да става на интервали от 1-2 седмици. Ако дневната доза е 2,5 mg или по-голяма, тя може да се прилага веднъж дневно или да се раздели на два приема. Максималната дневна доза е 10 mg.

Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност

При клинично и хемодинамично стабилни пациенти 48 часа след остър миокарден инфаркт, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно в продължение на три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се понася добре, тя трябва да се понижи до 1,25 mg два пъти дневно за период от два дни, след което да се увеличи до 2,5 mg веднъж дневно и до 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да бъде увеличена до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се прекрати.

Таргетната поддържаща доза е 5 mg два пъти дневно.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти на лечение с диуретици.

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 започне с 1,25 mg веднъж дневно и всяко увеличение на дозата да се извършва много внимателно.

Специални популации пациенти

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с увредена бъбречна функция, дозата трябва да бъде коригирана според стойностите на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2):

- При пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min, не се налага корекция на началната доза рамиприл (2,5 mg веднъж дневно), максималната дневна доза е 10 mg.
- При пациенти с креатининов клирънс 30-60 ml/min, не се налага корекция на началната доза рамиприл (2,5 mg веднъж дневно), максималната дневна доза е 5 mg.
- При пациенти с креатининов клирънс 10-30 ml/min, началната доза рамиприл е 1,25 mg веднъж дневно, обичайната поддържаща доза е 2,5 mg веднъж дневно, а максималната дневна доза е 5 mg.
- При пациенти с хипертония на хемодиализа: рамиприл се диализира слабо; началната доза е 1,25 mg веднъж дневно, а максималната дневна доза е 5 mg. Лекарственият продукт трябва да се приема няколко часа след хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2)

При пациенти с чернодробно увреждане началото на лечението с рамиприл трябва да се извършва само под непосредствено лекарско наблюдение и максимално допустимата дневна доза е 2,5 mg.



Старческа възраст (над 65 години)

Лечението при тези пациенти трябва да започне с по-ниски дози и с по-бавно титриране на дозата и при стриктен контрол на артериалното налягане. Това се налага поради по-голямата възможност от поява на нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. Началната доза е 1,25 mg веднъж дневно, обичайната поддържаща доза е 2,5 mg веднъж дневно, а максималната доза е 5 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на рамиприл при деца не е установена. Наличните в момента данни за рамиприл са описани в точка 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3 на тази КХП, но все още не може да бъдат дадени специфични препоръки относно дозировката.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към рамиприл, други АСЕ инхибитори или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие на предходно лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА)).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек.
- Хипотония или хемодинамично нестабилно състояние.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на рамиприл и алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстващата употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Това лекарство не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да започва по време на бременност. Освен ако терапията не се счита за изключително необходима, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При доказване на бременност лечението с АСЕ инхибитори/АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и, ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

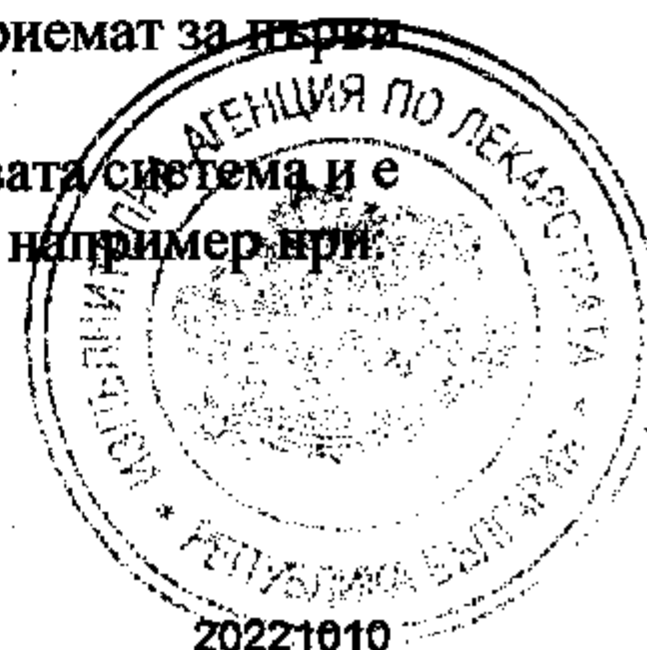
Пациенти с особен риск от хипотония

Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система има риск от рязко понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитори или съпътстващ диуретик се приемат за първи път или при начално повишаване на дозата.

Може да се очаква значителна активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходим лекарски контрол, включващ проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност



- пациенти с хемодинамично значимо влошен левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, които имат или може да имат 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 корекция на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

- *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

- *Пациенти с преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт*

- *Пациенти с риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*
В началото на лечението е необходим стриктен лекарски контрол.

- *Старческа възраст*
Вижте точка 4.2

Хирургични интервенции

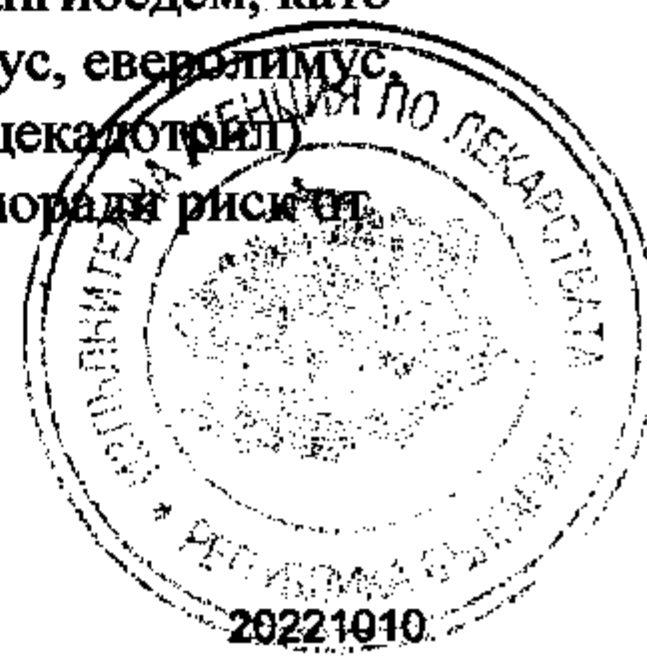
Препоръчва се при възможност лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл да бъде прекъснато един ден преди хирургичната процедура.

Проследяване на бъбречната функция

Необходима е оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението, и дозата трябва да бъде коригирана, особено през първите седмици от лечението. Особено внимателен контрол е необходим при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, със или без нарушение на дишането, са наблюдавани при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Рискът от ангиоедем може да бъде увеличен при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да предизвикат ангиоедем, като mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин или неприлизин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил). Комбинирането на рамиприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).



В случай на ангиоедем, лечението с рамиприл трябва да се прекрати и спешно да се назначи подходяща терапия. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран за 12-24 часа или до пълно изчезване на симптомите.

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактичните и анафилактоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекратяване на лечението с рамиприл преди десенсибилизация.

Серумен калий

При лечение с АСЕ инхибитори, особено при съществуваща бъбречна и/или сърдечна недостатъчност може да се наблюдава хиперкалиемия. В повечето случаи това са еднократно измерени стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки продължаване на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, старческа възраст (> 70 години), неконтролиран захарен диабет, хипоалдостеронизъм или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия.

Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

В случай че е показана съпътстващата употреба с гореспоменатите продукти се препоръчва редовен контрол на нивата серумния калий (вж. точка 4.5).

Хипонатриемия

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

Неутропения/агранулоцитоза

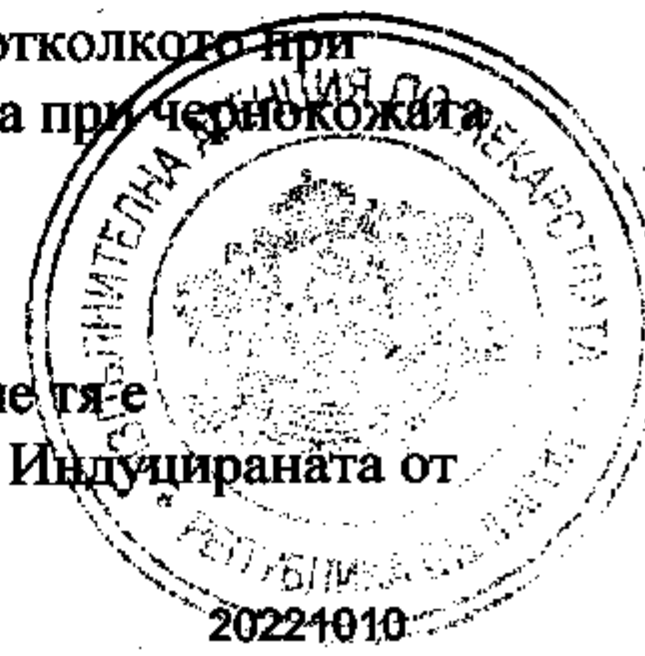
Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза. Съобщавана е също и костномозъчна супресия, както и тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се контрол на броя на белите кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-чест контрол се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия) и при пациенти на лечение с други лекарствени продукти, които може да доведат до промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите могат да причинят ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите. Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Кашлица

При употреба на АСЕ инхибитори е съобщавано за кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от



АСЕ инхибитори кашлица трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противопоказани комбинации

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан.

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 анафилактична реакция (вж. точка 4.3). Ако такова лечение е наложително, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен вид антихипертензивно средство.

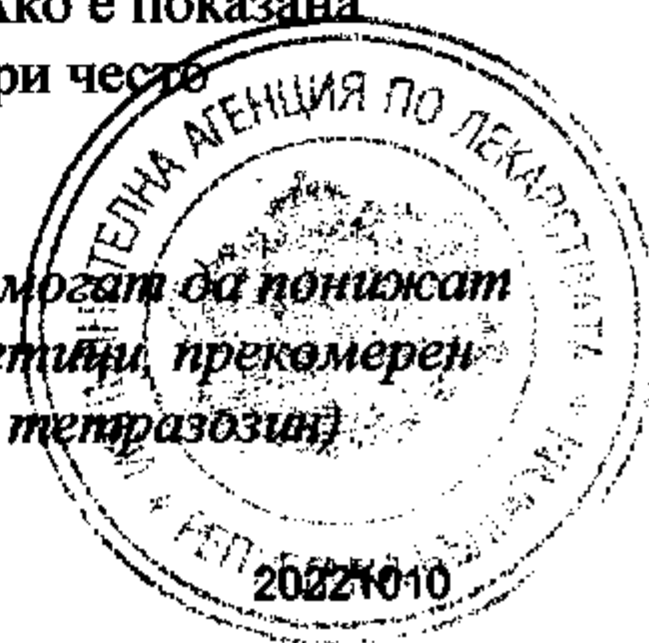
Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм и в комбинация с фиксирана доза сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин)

Възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с рамиприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на рамиприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, тетразозин)



Може да се очаква увеличен риск от хипотония (вж. точка 4.2).

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

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят броя на кръвните клетки

Вероятността от поява на хематологични реакции е повишена (вж. точка 4.4).

Литиеви соли

Екскрецията на литий може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Трябва да се контролират нивата на литий.

Антидиабетни средства, включително инсулин

Може да появят хипогликемични реакции. Препоръчва се контрол на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина

Може да се очаква понижаване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да се увеличи калиемията.

mTOR инхибитори или вилдаглиптин

Повишен риск от развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр. темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Когато се започва лечение трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори

Повишен риск от развитие на ангиоедем е съобщаван при едновременно приложение на АСЕ инхибитори и NEP инхибитори като рацекадотрил (вж. точка 4.4).

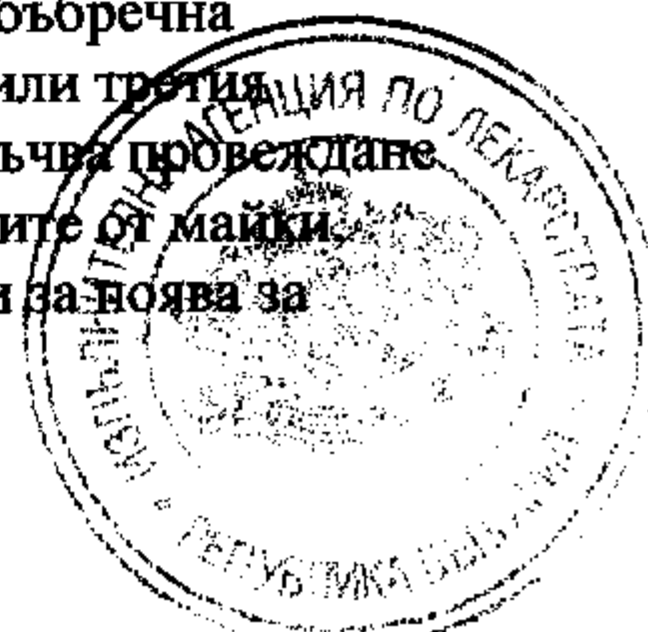
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на рамиприл не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на рамиприл е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър от бременността не са убедителни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако не се счита за крайно необходима, при пациентки които планират бременност, терапията с АСЕ инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори/АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапия с АСЕ инхибитор/АПРА по време на втория и третия семестър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако през втория или третия триместър на бременността е имало експозиция на АСЕ инхибитор, се препоръчва провеждане на ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа на плода. Новородените от майки, които са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).



Кърмене

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене, не се препоръчва приложение на рамиприл (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 нежелани реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяност) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, следователно представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се наблюдава особено в началото на лечението или при преминаване от лечение с други лекарствени продукти. След първата доза или при последващо увеличаване на дозата, не се препоръчва шофиране или работа с машини в продължение на 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.

Честотите на нежеланите реакции се определят като: много чести (≥ 10), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой на белите кръвни клетки, (включително неутропения или агранулоцитоза) понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костномозъчна супресия панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилктоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишени нива на калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			Намаление на серумния натрий
Психични нарушения		Депресивно настроение,	Обърканост		Нарушено внимание

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, включително сънливост			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения усещане за парене, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, включително замъглено виждане	Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждане на слуха, тинитус		
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатизъм, синкоп	Зачервяване	Стесняване на съдовете, хипоперфузия, васкулит		Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазм, включително обострена астма, запушен нос			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремни дискомфорт, диспепсия, гадене, диария, повръщане	Панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с ACE инхибитори), повишаване стойностите на панкреасните ензими,	Глосит		Афтозен стоматит



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		ангиоедем на тънкото черво, коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата			
Хепато-билиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните ензими и/или на конюгирания билирубин	Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане		Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко фатален)
Нарушения на кожата и на подкожната тъкан	Обрив, обикновено макулопапулозен	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на дихателните пътища в резултат на ангиоедем, може да бъде с фатален изход, сърбеж, хиперхидроза	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакция на фоточувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе пемфигус, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта			



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо			Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора	Повишена температура	Астения		

Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е наблюдавана при 325 деца и юноши на възраст от 2 до 16 години в две клинични проучвания. Докато природата и тежестта на нежеланите реакции са били сходни с тези при възрастни пациенти, честотата на следните реакции е била по-висока при деца:

- Тахикардия, назална конгестия и ринит са били „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация и „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) при възрастни пациенти.
- Конюнктивит е бил „чест“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатричната популация и „рядък“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни пациенти.
- Тремор и уртикария са били „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) в педиатричната популация и „редки“ (т.е. $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) при възрастни пациенти.

Обобщеният профил на безопасност на рамиприл в педиатричната популация не се различава съществено от този при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Мерки при предозиране

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлагащите мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на абсорбенти) 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 слабо чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, самостоятелно, АТС Код: C09AA05



Механизъм на действие

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и инхибира разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Среднестатистически повлияването от монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти обикновено популация с хипертония с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивни свойства

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

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

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

Рязкото прекъсване приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на артериалното 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 протекция/нефропротекция

Проведено е плацебо-контролирано проучване за профилактика (проучване HOPE), при което рамиприл е добавян към стандартната терапия на повече от 9 200 пациента. В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания след атеротромботични сърдечно-съдови заболявания (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инсулт или периферна съдова болест) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (доказана микроалбуминурия, хипертония, повишени стойности на общия холестерол, ниски стойности на липопротеините с висока плътност или тютюнопушене).

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



Основни резултати от проучването HOPE

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

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 хипертонии.

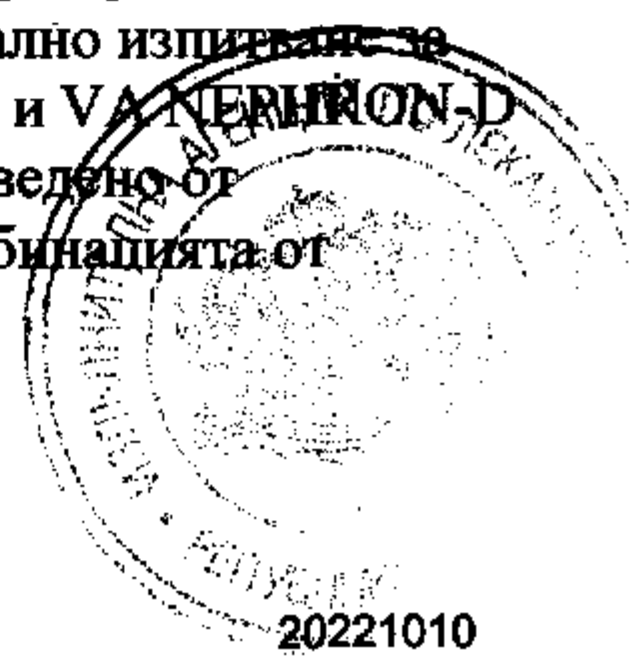
Първичният анализ показва, че 117 (6,5%) от участниците на рамиприл и 149 (8,4%) от тези на плацебо развиват доказана нефропатия, което съответства на RRR 24%, 95% CI [3-40], p=0,027.

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 хипертонии (18-70-годишна възраст), страдащи от лека (т.е. средна екскреция на протеин в урина >1 и <3 g/24 часа) или тежка протеинурия (≥3 g/24 часа) поради хронична недиабетна нефропатия. И двете субпопулации са били проспективно стратифицирани.

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

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



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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Вторична 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%]).

Педиатрична популация

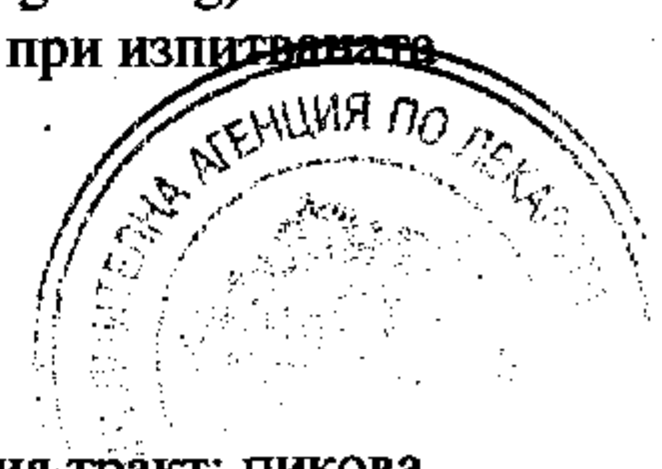
В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, всеки от пациентите получава ниска, средна или висока доза рамиприл, изчислени на килограм телесно тегло, така, че да се достигнат плазмените концентрации на рамиприлат, които се получават при възрастни след прилагане на дози от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg. В края на 4-тата седмица резултатите показват, че по отношение на първичния критерий - понижаване на систоличното артериално налягане рамиприл е неефективен, но когато се прилага в най-високата доза понижава диастолното артериално налягане. При деца с доказана хипертония след прилагане на средна и висока доза рамиприл се наблюдава статистически значимо понижаване на стойностите на систолното и диастолното артериално налягане.

Този ефект не е наблюдаван в 4 седмично рандомизирано, двойно сляпо, отнемащо изпитване с повишаване на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), където и диастолното и систолното кръвно налягане са демонстрирали слабо, но не статистически значимо, връщане към началното ниво, при всичките три изпитвани дозови нива ниска доза (0,625 mg-2,5 mg), средна доза (2,5 mg-10 mg) или висока (5 mg-20 mg) рамиприл на база телесно тегло. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор при изпитваната педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради силното, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат има удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

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

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 креатиновия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на 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 хора с нормална чернодробна функция.

Кърмене

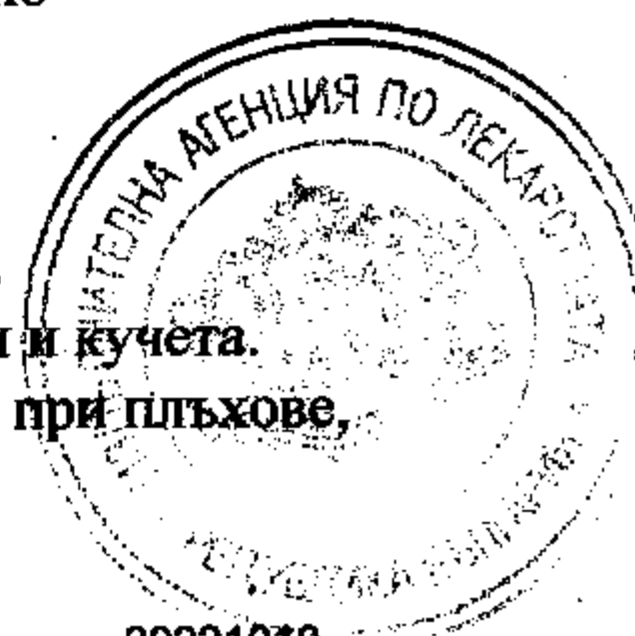
Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 2-16 години, с тегло ≥ 10 kg. След прилагане на дози от 0,05 до 0,2 mg/kg, рамиприл бързо и екстензивно се метаболизира до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се наблюдават в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат, силно корелира с дневника на телесното тегло ($p < 0,01$), както и с дозата ($p < 0,001$). За всяка дозова група клирънсът и обемът на разпределение се увеличават с повишаване на възрастта на децата. След прилагане на доза от 0,05 mg/kg при деца нивата на експозиция са сравними с тези при възрастни, лекувани с 5 mg рамиприл. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от тези, постигнати с максимално препоръчаната при възрастни дневна доза от 10 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи продължително перорално приложение са 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 телесно тегло дневно без вредни ефекти. Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове, получили еднократна доза рамиприл.

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

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

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

Разширено проучване за мутагенност чрез използване на няколко системи за изследване е показало, че рамиприл има мутагенни и генотоксични свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Натриев стеарил фумарат

Рамиприл Тева 5 mg таблетки съдържат още:

Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Рамиприл Тева таблетки се предлага в опаковки по 20, 30 и 50 таблетки.

Опаковки от Al/Al блистери x 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рамиприл Тева 5 mg таблетки - Рег. № 20100318
Рамиприл Тева 10 mg таблетки - Рег. № 20100319

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

Дата на първо разрешаване: 05 май 2010 г.
Дата на последно подновяване: 16 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

