

Day 90



SPC day 90

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ramimed (Рамимед) 5 mg таблетки

Ramimed (Рамимед) 10 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ramimed 5 mg таблетки:

Една таблетка съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*).

Помощно вещество: лактоза монохидрат 96 mg

Ramimed 10 mg таблетки:

Една таблетка съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*).

Помощно вещество: лактоза монохидрат 193 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетка от 5 mg: с форма на капсула, плоска, розова таблетка, с делителна черта едностранно, а в крайщата с щампа R3.

Таблетка от 10 mg: с форма на капсула, плоска, бяла таблетка, с делителна черта едностранно, а в крайщата с щампа R4.



Day 90

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Есенциална хипертония. Намаляване на смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност след острия стадий на миокарден инфаркт.

Манифестна гломерулна нефропатия, с или без захарен диабет. Ранна диабетна нефропатия при пациенти с диабет тип 2 и хипертония. Доказана атеросклеротична съдова болест (с или без диабет тип 2): профилактика на миокарден инфаркт, инсулт или сърдечно-съдова смърт.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да бъде приспособена в зависимост от индивида. Таблетките Ramimed трябва да се поглъщат цели с поне ½ чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или раздробяват.

*Хипертония:* Дозирането обикновено е 2.5-5 mg дневно, приети като еднократна доза. В началото трябва да се дава 2.5 mg. Дневната доза от 10 mg не трябва да се надвишава. Корекция на дозата, ако се налага, трябва да се прави след 2-3 седмично лечение. Ако отговорът на пациента е незадоволителен при дневна доза от 5-10 mg се препоръчва подходящо комбиниране с други хипотензивни продукти, като диуретици несъхраняващи калий или калциеви антагонисти.

*Намаляване на смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност след острия стадий на миокарден инфаркт:* Лечение на сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда трябва да бъде започнато най-рано 3 дни след инфаркта. Подходяща начална доза е 1.25 - 2.5 mg два пъти дневно, а лечението трябва да се започне при строг контрол на артериалното налягане и на бъбречната функция. Дозата трябва да се увеличи след поне 2 дни до 2.5-5 mg два пъти дневно и да се цели таргетна доза от 5 mg два пъти дневно.



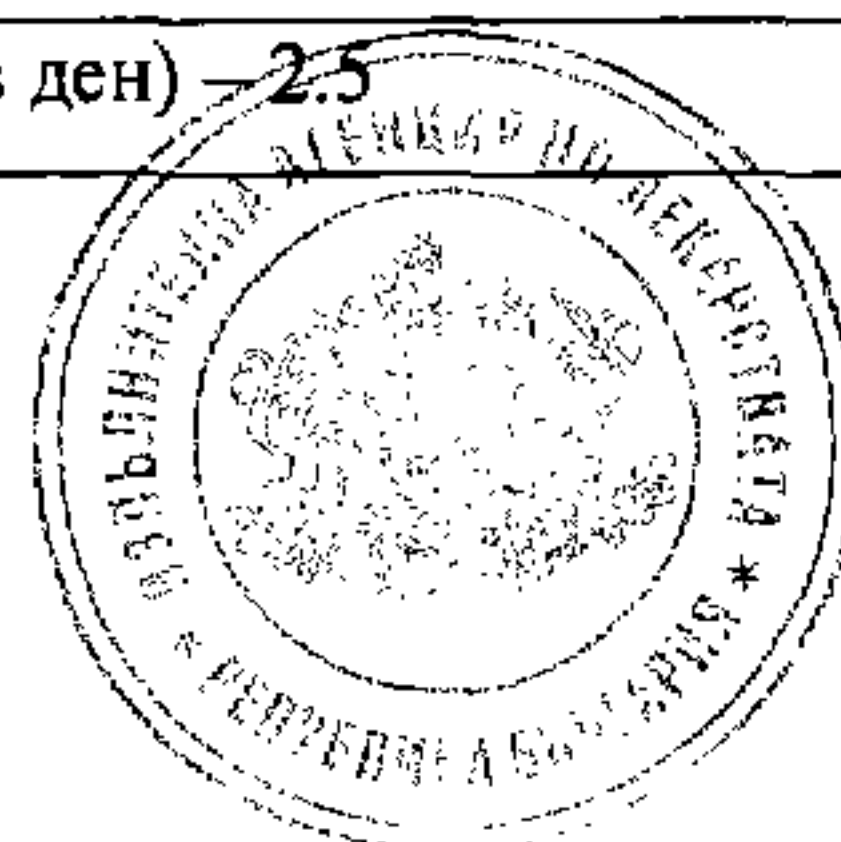
**Гломерулна нефропатия:** Препоръчителната начална доза е 1.25 mg дневно. В зависимост от отговора на артериалното налягане и поносимостта, дозата може да се увеличи като се удвои на интервал от 2-3 седмици. Максималната дневна доза е 10 mg. Трябва да има предвид бъбречната функция (виж по-долу).

**Установена атеросклероза:** Препоръчителната начална доза е 2.5 mg дневно. Трябва да се достигне обща таргетна доза от 10 mg. Дозата може да се увеличи след една седмично лечение чрез удвояване на 5 mg, а след допълнителни 3 седмици да се повиши до таргетната доза от 10 mg. Поддържащата доза обикновено е 10 mg дневно, като еднократен прием. Преди началото на лечение и при покачване на доза се препоръчва проследяване на артериално налягане, електролити и креатинин. Виж точка 4.4.

**Пациенти на диуретици:** При диуретично лечение съществува риск за симптоматична хипотония при добавяне на ACE-инхибитор, особено при наличие на съпътстваща сърдечна недостатъчност, високи дози диуретици, хипонатремия и при пациенти в старческа възраст. Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спрян 2-3 дни преди започване на лечение с Ramimed. Ако диуретикът е с удължено действие, диуретичното лечение трябва да се спре даже по-рано. Ако диуретикът не може да бъде спрян, лечението трябва да се започне с 1.25 mg Ramimed. Последващото дозиране трябва да се нагласи според отговора на артериалното налягане.

**Бъбречна недостатъчност:** Дозата трябва да се намали, както е показано по-долу. Лечението трябва да се започне с по-ниската доза.

Креатининов клирънс (ml/min)	Дневна доза (mg)
50-20	1.25-5
< 20	1.25 (през ден) - 2.5



Day 90

При пациенти с неадекватно коригирани водно-електролитни нарушения, тежка хипертония, пациенти, за които хипотонична реакция може да представлява особен риск (напр. стеноза на коронарните или церебралните артерии) или пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид намалена начална доза от 1.25 mg дневно.

*Чернодробна недостатъчност:* Отговорът на лечение с Ramimed може да варира между пациентите. Затова лечението на тези пациенти трябва да бъде започвано при внимателно проследяване. Максималната дневна доза е 2.5 mg Ramimed.

*Деца и юноши (< 18-годишна възраст):* Не е доказана ефикасност и безопасност на Ramimed при деца и юноши под 18-годишна възраст. Затова не се препоръчва за употреба при тази възрастова група.

*Проследяване на лечението:* Ако се изяви хипотония се прави интравенозна инфузия с физиологичен разтвор, ако е необходимо. Леката хипотония обикновено не налага спиране на Ramimed. Рамиприл обикновено не повлиява серумния калий. Ако Ramimed се прилага с диуретик, може да бъде намален вторичен алдостеронизъм със съпътстваща хипокалиемия. При пациенти с бъбречна недостатъчност, Ramimed може да доведе до повишаване на серумния креатинин и серумния калий. Ако е налично подозрение за стеноза на бъбречна артерия, след започване на лечение трябва да се проследява серумния креатинин. При големи оперативни интервенции или по време на анестезия с агенти, водещи до хипотония, Ramimed може да блокира образуването на ангиотензин II, което е вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Това може да доведе до засилена хипотония, която може да бъде коригирана чрез повишаване на плазмения обем.

### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към рамиприл, към някое от помощните вещества или към друг ACE-инхибитор;





Day 90

Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор;  
Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток;  
Втори или трети триместър на бременност (виж точки 4.4. и 4.6).

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### *Бременност*

АСЕ инхибиторите не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на АСЕ инхибиторите не се счете за съществено, пациентките планиращи забременяване трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност при употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се спре и ако се налага да се започне алтернативно лечение (виж точки 4.3. и 4.6).

##### *Кърмене*

Не се препоръчва употреба на рамиприл по време на кърмене.

##### *Симптоматична хипотония*

При пациенти с неусложнена хипертония рядко настъпва симптоматична хипотония. При пациенти с хипертония, получаващи рамиприл е по-вероятно да настъпи хипотония, ако пациентът е с дефицит на течности, напр. поради лечение с диуретици, ограничение на солта в диетата, диализа, диария или повръщане, или страда от тежка ренин-зависима хипотония (виж точка 4.5 и точка 4.8).

Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, като отражение на употребата на високи дози бримкови диуретици, или такива, които страдат от хипонатриемия или увредена бъбречна функция. При тези пациенти лечението трябва се започва при внимателно проследяване, а пациентът



Day 90

трябва да се наблюдава щателно и при промяна на дозата на рамиприл и/или на диуретика. Същото съображение се отнася за пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларни заболявания, при които голямо спадане на артериалното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент.

Ако настъпи хипотония, пациентът се поставя по гръб и, ако е необходимо, получава интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходен отговор с хипотония не е противопоказание за следващи дози, които обикновено могат да се приложат без усложнения, веднага след като артериалното налягане се повиши след заместване на обема.

#### *Стеноза на аортна или митрална клапа / хипертрофична кардиомиопатия*

Подобно на останалите АСЕ инхибитори, рамиприл трябва да се дава с внимание на пациенти със стеноза на митрална клапа и със състояния, водещи до обструкция на изхода на лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

#### *Бъбречна недостатъчност*

При пациенти със бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), началната дозировка на рамиприл трябва да се приспособи в съответствие с креатининовия клирънс на пациента (виж точка 4.2), а впоследствие се адаптира по отношение на отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на калий и креатинин е част от обичайното лечение на тези пациенти.

При някои пациенти с *двустранна стеноза на бъбречна артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек*, които са лекувани с АСЕ инхибитори, настъпва повишение на кръвната урея и на серумния креатинин, обикновено обратими, след спиране на лечението. Това е вероятно особено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако пациентът едновременно страда от реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск за тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, лечение трябва да се започне при строго



Day 90

медицинско наблюдение, с ниски дози и внимателно титриране на дозите. Тъй като за горното допринасящ фактор може да бъде лечение с диуретици, по време на първите седмици от лечението с рамиприл, тези лекарствени продукти трябва да бъдат спрени, а бъбречната функция трябва да се проследява.

При някои *пациенти с хипертония* и без изявено, съпътстващо бъбречно заболяване е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, и особено когато рамиприл се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти със съпътстваща бъбречна недостатъчност. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика, и/или рамиприла.

#### *Бъбречна трансплантация*

Няма опит по отношение на употребата на рамиприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. Затова не се препоръчва лечение с рамиприл.

#### *Пациенти на хемодиализа*

При пациенти диализирани с мембрани с висок поток и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор са съобщени анафилактоидни реакции. При тези пациенти трябва да се има предвид използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивни продукти.

#### *Свръхчувствителност / ангионевротичен едем*

Ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса рядко се съобщават при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително рамиприл. Това може да настъпи по всяко време на терапията. В подобни случаи, рамиприл трябва бързо да се спре и да се започнат подходящо лечение и проследяване, за да се обезпечи цялостно разнасяне на симптомите, преди изписване на пациентите. Дори в онези случаи, при които само езикът е задебелен, без респираторен дистрес, може да се наложи **продължително**



Day 90

проследяване на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да е недостатъчно.

Поради ангионевротичен едем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика, много рядко, са съобщавани летални случаи. Пациентите с оток, засягащ езика, глотиса или ларинкса е вероятно да проявят обструкция на дихателните пътища, особено онези с анамнеза за операция на дихателните пътища. В подобни случаи трябва бързо да се започне спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под близко медицинско наблюдение докато не настъпи цялостно и постоянно разнасяне на симптомите.

Ангионевротичен едем в по-голям процент е съобщаван при чернокожи пациенти използващи ACE инхибитори, отколкото при не-чернокожи пациенти.

Пациентите с анамнеза за ангионевротичен едем, несвързан с лечение с ACE инхибитор, могат да са с повишен риск за развитие на ангионевротичен едем, докато получават ACE инхибитор (виж също точка 4.3).

#### *Анафилактоидни реакции при LDL афереза*

Пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на афереза с *липопротеини с ниска плътност*, с декстран сулфат, в редки случаи, претърпяват животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се предотвратяват чрез временно спиране на лечението с ACE инхибитора преди всяка афереза.

#### *Десенсибилизиране*

При пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на лечение за десенсибилизиране с напр. отрова от оса или пчела настъпват продължителни анафилактоидни реакции. Тези реакции са избягвани, когато ACE-инхибиторите бъдат временно спрени, но те се появяват отново при непреднамерено ново приложение на лекарствения продукт.





Day 90

### *Чернодробна недостатъчност*

В редки случаи, АСЕ-инхибитори са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, които развият жълтеница или значимо покачване на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ-инхибитора и да получат съответното медицинско проследяване.

### *Първичен хипералдостеронизъм*

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм обикновено не дават отговор на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Затова не се препоръчва приложение на рамиприл при тези пациенти.

### *Неутропения/агранулоцитоза*

При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори са съобщавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко настъпва неутропения. При спиране на АСЕ-инхибитора неутропенията и агранулоцитозата са обратими. Рамиприл трябва да се използва изключително внимателно при пациенти с васкулит, на имunosупресивно лечение, на лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбиниране на тези усложняващи фактори, особено ако е налично съпътстващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малко случаи не отговарят на интензивно антибиотично лечение. Ако при такива пациенти се използва рамиприл, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки белег на инфекция.

### *Етнически различия*



Day 90

Подобно на останалите АСЕ-инхибитори е очевидно, че рамиприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на артериалното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти, вероятно поради по-голямото преобладаване на състояния с нисък ренин в популацията чернокожи с хипертония.

#### *Кашлица*

При употреба на АСЕ-инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и изчезва след спиране на лечението. Кашлицата, индуцирана от АСЕ-инхибитор, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

#### *Операция/анестезия*

При пациенти, подложени на големи оперативни интервенции или които са под анестезия, с агенти, които водят до хипотония, рамиприл може да блокира образуването на ангиотензин II, вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи хипотония и се счита за причинена по този механизъм, може да се коригира с обемозаместително лечение.

#### *Хиперкалиемия*

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл, се наблюдава покачване на серумния калий. Пациентите с риск за развитие на хиперкалиемия включват: пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, пациенти, използващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта, или тези пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хапарин). Ако едновременната употреба на гореспоменатите продукти се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (виж точка 4.5).

#### *Пациенти с диабет*



Day 90

При пациенти с диабет на лечение с орални противодиабетни продукти или с инсулин трябва строго да се проследява гликемичния контрол по време на първия месец лечение с ACE-инхибитор (виж точка 4.5).

#### *Литий*

Комбинирането на литий и рамиприл изобщо не се препоръчва (виж точка 4.5).

#### *Бременност и кърмене*

Рамиприл не трябва да се използва по време на първия триместър от бременността. Рамиприл е противопоказан през втория и трети триместър от бременността (виж точка 4.3). Когато се установи бременност, лечението с рамиприл трябва да бъде спряно колкото се може по-скоро (виж точка 4.6).

По време на кърмене не се препоръчва употреба на рамиприл.

#### *Информация относно помощните вещества*

Ramimed съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

#### *Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки:*

ACE-инхибиторите намаляват предизвикваната от диуретика загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значимо увеличение на серумния калий. Ако поради доказана хипокалиемия е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с внимание и при редовно проследяване на серумния калий (виж точка 4.4).



Day 90

*Диуретици (тиазидни и бримкови диуретици)*

Когато се започне лечение с рамиприл, предшестващото лечение с високи дози диуретици може да доведе до намаляване на обема и до риск от хипотония (виж точка 4.4). Хипотензивното действие може да се намали чрез спиране на диуретика, чрез увеличен прием на течности или соли, или чрез началното лечение с ниска доза рамиприл. При специфични проучвания с хидрохлоротиазид или фуросемид, обаче, не са се изявили клинично значими взаимодействия.

*Други антихипертензивни продукти:*

Рамиприл е прилаган безопасно с други често използвани антихипертензивни продукти (напр. бета-блокери и дългодействащи калциеви блокери). Едновременната употреба на тези лекарствени продукти може да повиши хипотензивното действие на рамиприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати, или други вазодилататори, трябва да се извършва с предпазливост.

*Литий*

По време на едновременно приложение на литий с ACE-инхибитори са съобщавани обратими повишения на концентрациите на серумен литий и токсичност. Съвместната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивото на литий и да засили повишената от ACE инхибиторите литиева токсичност. Не се препоръчва употреба на рамиприл с литий, но ако комбинирането се окаже необходимо, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на литий (виж точка 4.4).

*Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици:*

Едновременната употреба на определени лекарствени продукти за анестезия, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (виж точка 4.4).

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*



Day 90

Хроничната употреба на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора.

НСПВС и АСЕ инхибиторите проявяват адитивен ефект по отношение на повишението на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да настъпи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като и такива в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

*Симпатикомиметици:*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите.

*Антидиабетични продукти:*

Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетични лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични продукти) може да доведе до засилен ефект по отношение на понижаването на кръвната захар, с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда по-вероятно да настъпи по време на първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

*Хапарин:*

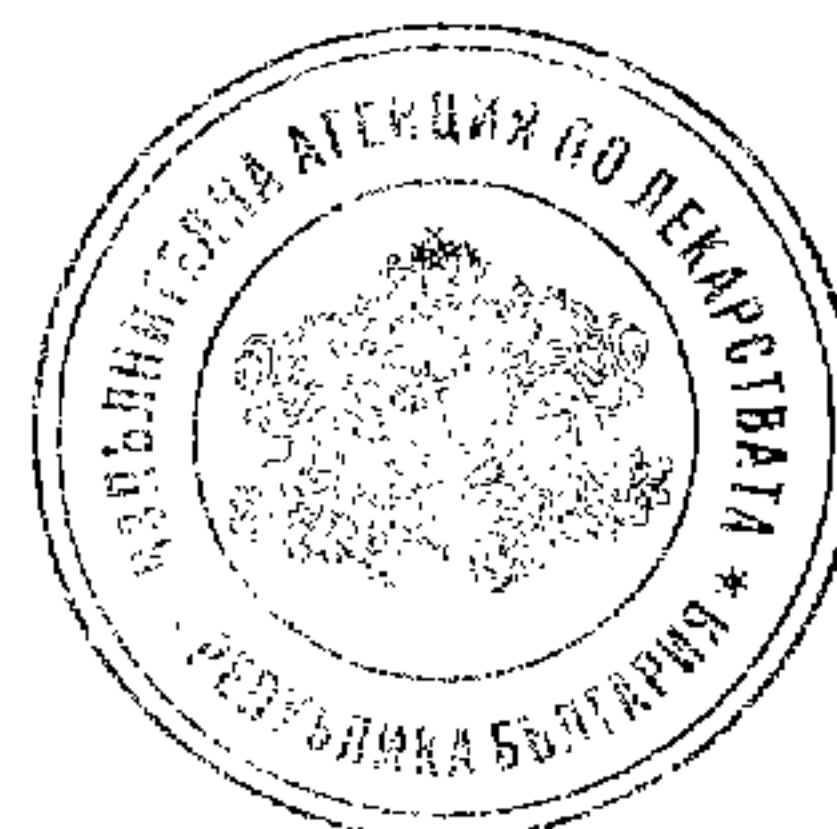
Възможно е повишение в серумните концентрации на калий.

*Алкохол*

Алкохолът може да засили вазодилатацията и може да повиши хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### 4.6. Бременност и кърмене

*Бременност*



Day 90

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втори и трети триместър от бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност, след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността, не са убедителни, въпреки че не може да бъде изключено малко повишаване на риска. Освен ако продължаването на ACE инхибиторите не се счете за съществено, пациентките планиращи забременяване трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се спре и ако се налага да се започне алтернативно лечение.

Експозицията на лечение с ACE инхибитор по време на втори и трети триместър е известно, че предизвиква токсичност на фетусите при хора (редуцирана бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация), и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виждат се също точка 5.3).

Ако от втория триместър на бременността е настъпила експозиция на ACE инхибитори се препоръчва изследване на бъбреците и черепа с ултразвук. Бебетата, чиито майки са вземали ACE инхибитори трябва внимателно да се проследяват за хипотония (виждат се точки 4.3 и 4.4).

### *Кърмене*

Не е известно дали рамиприл се отделя в кърмата при хора. Употребата на рамиприл не се препоръчва при жени, които кърмят.

### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



Day 90

По време на шофиране или за работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога могат да настъпят замаяност и умора.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с рамиприл и други АСЕ-инхибитори са съобщени следните нежелани реакции със следната честота: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително отделния съобщения.

##### *Нарушения на кръвоносната и лимфна системи*

Редки: Намаление на хемоглобина, намаление на хематокрит.

Много редки: костно-мозъчна депресия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза (виж точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунно заболяване.

Тези промени в кръвната картина се изявяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с колагенно съдово заболяване, като лупус еритематозус и склеродермия, както и при едновременна употреба с лекарствени продукти, които също могат да доведат до промени в кръвната картина (виж точка 4.5 и точка 4.4).

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Много редки: хипогликемия

##### *Нарушения на нервната система и психични нарушения*

Чести: замаяност, главоболие

Нечести: промени в настроението, парестезия, световъртеж, нарушения на вкуса, нарушения на съня.

Редки: мисловна обърканост

*Сърдечни и съдови нарушения:*



Day 90

Чести: ортостатични ефекти (включително хипотония)

Нечести: миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент, вероятно вторично на прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (виж точка 4.4), сърцебиене, тахикардия, феномен на Raynaud.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Чести: кашлица

Нечести: ринит, диспнея

Много редки: бронхоспазъм, синусит, алергичен алвеолит /еозинофилен, пневмония

*Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: диария, повръщане

Нечести: гадене, коремна болка и диспепсия, анорексия

Редки: сухота в устата

Много редки: панкреатит, хепатит (хепатоцелуларен или холестатичен), жълтеница, интестинален ангионевротичен оток, билиарна цирроза.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Нечести: обрив, сърбеж

Редки: свръхчувствителност/ ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (виж точка 4.4), уртикария, алопеция, псориазис

Много редки: обилно изпотяване, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе.

Съобщен е симптомокомплекс, който може да включва един или повече от следните симптоми: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, повишен титър на ANA (антинуклеарни антитела), ускорена реакция на еритроцитна сегментация (ESR), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични симптоми.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*





Day 90

Чести: бъбречна недостатъчност

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност

Много редки: олигурия/анурия

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Нечести: Импотентност

Редки: гинекомастия

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Нечести: умора, астения

*Иследвания:*

Нечести: повишение на кръвна урея, повишение на серумен креатинин, повишение на чернодробни ензими, хиперкалиемия

Редки: повишение на серумен билирубин, хипонатриемия.

#### **4.9. Предозиране**

*Токсичност*

Въпреки че, острата токсичност на ACE-инхибиторите изглежда относително ниска, дори ниски дози могат да доведат до тежка хипотония при чувствителни пациенти, а също чрез взаимодействие с други лекарствени продукти.

*Симптоми на предозиране*

Хипотония, рефлекс тахикардия, сърцебиене, възможна брадикардия. Замаяност, тревожност, промени в съзнанието. Кашлица. Хипервентилация. Хипонатриемия, хиперкалиемия. Бъбречни ефекти. В случай на предозиране също е възможно другите нежелани реакции, описани по-горе, да се изявят и да се засилят.

*Лечение на предозиране*



Day 90

Ако е възможно трябва да се предизвика повръщане, а впоследствие да се даде активен въглен. Хипотонията трябва да се лекува като се постави пациентът с главата на по-ниска позиция и се приложат интравенозно течности, богати на натрий. Ако отговорът не е адекватен се проследява хемодинамиката и трябва да се добави норадреналин (първоначално 0.05 µg/kg/min, ако е нужно се повишава на 0.05 µg/kg/min на всеки 10 минути). Ако отговорът все още е неадекватен, може да се има предвид лечение с ангиотензинамид. Съобщено е също, че налоксон в относително високи дози повишава артериалното налягане. Трябва да се осигури достатъчна диуреза. Хемодиализата и хемоперфузията могат да повишат елиминирането, което може да е от значение за пациенти с бъбречна недостатъчност. По-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори, АТС код: C09A A05

### 5.1. Фармакодинамични свойства

#### *Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти*

Ramimed съдържа рамиприл, който е производно на аминокиселината L-аланин. Рамиприл е чист енантиомер. Рамиприл е изходното лекарство, което се хидролизира, основно в черния дроб до активния метаболит рамиприлат, дългодействащ инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE). ACE превръща ангиотензин I до ангиотензин II, който има мощни вазоконстрикторни свойства. Хипотензивното действие зависи от инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, водещо до намалени концентрации на ангиотензин II и алдостерон и повишени количества ренин в плазмата. Рамиприл вероятно инхибира също метаболизма на брадикинина. Това води до намалено съдово свиване и повишена дилатация, особено на резистентните съдове. Фармакологични изпитвания с животни показват, че рамиприлат води до явна инхибиция на



Day 90

тъканно-свързания ACE в някои органи, включително сърце и кръвоносни съдове. Рамиприл е неутрален по отношение действието си върху липидния и глюкозния метаболизъм. Рамиприл не повлиява нивата на глюкозата или инсулиновата чувствителност при диабетици с хипертония.

*Антихипертензивно действие:* Хемодинамични проучвания показват, че рамиприлат намалява периферното съдово съпротивление при пациенти с хипертония, с незначителни промени в пулсовата честота. Лечението на пациенти с хипертония с Ramimed води до намаляване на артериалното налягане и в изправено, и в легнало положение и при натоварване. Постуралната хипотония по време на лечение на хипертонията е рядка. Антихипертензивното действие се доказва в рамките на 1 до 2 часа, максимален ефект се наблюдава след 3-6 часа, а антихипертензивното действие продължава за поне 24 часа при препоръчителните дози. При продължително лечение с Ramimed, прилаган веднъж дневно, стабилен хипотензивен ефект се запазва за 24 часа. Рамиприлат показва, че води до регресия на патологична хипертрофия на лява камера.

По време на лечение с рамиприл, бъбречната перфузия се повишава докато гломерулната филтрация обикновено не се променя. При пациенти с бъбречно заболяване, лечението с рамиприл довежда до намаление в отделянето на протеини. Понастоящем няма данни за индуцирана от хипертонията заболяемост и смъртност. Ramimed може да се комбинира с други хипотензивни лекарствени продукти, ако е необходимо; подходящи примери са калий-несъхраняващите диуретици и калциевите антагонисти. Комбинирането с калий-съхраняващите диуретици не е подходящо.

*Действие при сърдечна недостатъчност:* В дясно предсърдие, в белодробните артерии и в капилярите се намалява кръвното налягане. Минутният и ударен обем се повишават. Сърдечната честота не се променя или до известна степен се намалява. Хипотензивният ефект е видим в рамките на 1-2 часа, максимален ефект настъпва след 3 - 6 часа и се запазва за поне 24 часа при препоръчителна доза.



Day 90

Доказано е, че рамиприл намалява смъртността от сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.

*Гломерулна нефропатия:* При пациенти с изявена гломерулна нефропатия, характеризираща се с намалена бъбречна функция и клинична протеинурия, рамиприл забавя прогресирането на бъбречната недостатъчност, и забавя развитието на терминална бъбречна недостатъчност, с необходимост от диализа или бъбречна трансплантация. При пациенти с хипертония и с диабет тип 2 и ранна нефропатия (характеризираща се с микроалбуминурия), рамиприл намалява степента на отделяне на албумин.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на рамиприлат са оценявани след интравенозно приложение на рамиприл. Рамиприл се метаболизира в черния дроб и освен активният метаболит рамиприлат се доказват и фармакологично неактивни метаболити. При чернодробна недостатъчност образуването на активен рамиприлат може да бъде намалено. Метаболитите основно се отделят чрез бъбреците. След перорално приложение на рамиприл бионаличността на рамиприлат е приблизително 28%. След интравенозно приложение на 2.5 mg рамиприл, приблизително 53% от дозата се превръща в рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се достигат за 2-4 часа. Резорбцията и бионаличността не се повлияват от едновременен прием с храна. Свързването с протеините за рамиприлат е приблизително 55%. Обемът на разпределение е приблизително 500 литра. След многократно приложение веднъж дневно, ефективният полуживот е 13-17 часа при дози 5-10 mg. Стационарни концентрации се достигат след приблизително 4 дни. Бъбречният клирънс е 70-100 ml/min, а общият клирънс е около 380 ml/min. При бъбречна недостатъчност се удължава елиминирането на рамиприлат и се намалява отделянето му с урината. Дозата на Ramimed трябва да се приспособява според степента на бъбречната недостатъчност.





### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват друг специфичен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивни токсикологични проучвания при плъхове не показват никакви негативни ефекти върху фертилитета или репродукцията, или никакви тератогенни свойства. Доказано е, че АСЕ-инхибиторите са фетоксични (причиняват увреждане и/или смърт на фетуса), когато се прилагат по време на втори или трети триместър.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Прежелатинизирано царевично нишесте

Натриев стеарилфумарат

Таблетките от 5 mg съдържат също жълт железен оксид (E 172) и червен железен оксид (E 172).

### 6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3. Срок на годност



Day 90

18 месеца.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30° С.

Блистери: да се съхраняват в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от влага.

Бутилки: пазете бутилките плътно затворени, за да се предпази от влага.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Блистерни опаковки (Al /Al/Полиамид/ PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки.

Пластмасови полипропиленови бутилки с бяла LD-полиетиленова капачка и десикант: 100 и 500 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. Притежател на разрешението за употреба**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinopeleous Steet, 3011, Limassol, Кипър

### **8. Номер(а) на разрешението за употреба**

5 mg :

10 mg:



**9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

Дата на първо разрешение:

Дата на последно подновяване:

**10. Дата на актуализиране на текста**

11 юни 2008 г.

