

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRITACE 2,5 mg comprimate

TRITACE 5 mg comprimate

TRITACE 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ramipril 2,5 mg.

Fiecare comprimat conține ramipril 5 mg.

Fiecare comprimat conține ramipril 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

<Comprimat 2,5 mg>

Comprimat oblong, de culoare galben pal până la galben, cu linie mediană, inscripționat deasupra liniei mediane cu 2.5 și cu sigla companiei și sub linia mediană cu HMR și 2.5, cu dimensiunile de 8 x 4 mm. Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

<Comprimat 5 mg>

Comprimat oblong, de culoare roșu pal, cu linie mediană, inscripționat deasupra liniei mediane cu 5 și cu sigla companiei și sub linia mediană cu HMP și 5, cu dimensiunile de 8 x 4 mm.

Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

<Comprimat 10 mg>

Comprimat oblong, de culoare albă până la aproape albă, cu linie mediană, inscripționat deasupra liniei mediane cu HMO/HMO, cu dimensiunile de 7 x 4,5 mm.

Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale.

- Prevenție cardiovasculară: scăderea mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienți cu:

- boală cardiovasculară aterotrombotică manifestă (antecedente de boală coronariană sau accident vascular cerebral sau boală vasculară periferică) sau
- diabet zaharat însoțit de cel puțin un factor de risc cardiovascular (vezi pct. 5.1).

- Tratamentul afecțiunii renale:

- Nefropatie glomerulară diabetică în stadiu incipient, definită prin prezența microalbuminuriei,
- Nefropatie glomerulară diabetică manifestă, definită prin prezența macroproteinuriei la pacienți cu cel puțin un factor de risc cardiovascular (vezi pct. 5.1),
- Nefropatie glomerulară non-diabetică manifestă, definită prin prezența macroproteinuriei ≥ 3 g pe zi (vezi pct. 5.1).

- Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

- Prevenție secundară după infarct miocardic acut: scăderea mortalității în faza acută a infarctului miocardic la pacienții cu semne clinice de insuficiență cardiacă debutată la > 48 ore după un infarct miocardic acut.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Este recomandat ca TRITACE să fie administrat zilnic, la aceeași oră în fiecare zi.

TRITACE poate fi administrat înainte de masă, în timpul mesei sau după masă, deoarece ingestia de alimente nu modifică biodisponibilitatea acestuia (vezi pct. 5.2).

TRITACE trebuie înghițit cu lichid. Nu trebuie mestecat sau zdrobit.

Adulți

Pacienți tratați cu un diuretic

Poate să apară hipotensiune arterială după inițierea tratamentului cu TRITACE; aceasta este mult mai probabilă la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când acești pacienți au depleție de sare și/sau hipovolemie.

Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu TRITACE (vezi pct. 4.4).

La pacienții hipertensivi, la care tratamentul cu diuretic nu este întrerupt, tratamentul cu TRITACE trebuie început cu o doză de 1,25 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului. Doza ulterioară a TRITACE trebuie ajustată în funcție de valoarea țintă a tensiunii arteriale.

Hipertensiune arterială

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de controlul tensiunii arteriale.

TRITACE poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Doza de început

Tratamentul cu TRITACE trebuie început gradat, cu o doză inițială recomandată de 2,5 mg pe zi.

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după prima doză. O doză de început de 1,25 mg este recomandată la astfel de pacienți și inițierea tratamentului trebuie făcută sub supraveghere medicală (vezi pct. 4.4).

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza poate fi dublată la interval de două până la patru săptămâni pentru a atinge progresiv valoarea țintă a tensiunii arteriale; doza maximă permisă de TRITACE este de 10 mg pe zi. De obicei, doza este administrată o dată pe zi.

Prevenție cardiovasculară

Doza de început

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg TRITACE o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza trebuie crescută gradat. Se recomandă dublarea dozei după una sau două săptămâni de tratament și - după alte două până la trei săptămâni - creșterea ei până la nivelul dozei țintă de întreținere de 10 mg TRITACE o dată pe zi.

Vezi, de asemenea, mai sus schema de administrare la pacienți tratați cu diuretic.

Tratamentul afecțiunii renale

La pacienți cu diabet zaharat și microalbuminurie:

Doza de început:

Doza inițială recomandată este de TRITACE 1,25 mg o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei unice zilnice la 2,5 mg după două săptămâni și apoi la 5 mg după alte două săptămâni.

La pacienți cu diabet zaharat și cel puțin un factor de risc cardiovascular

Doza de început:

Doza inițială recomandată este de TRITACE 2,5 mg o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei zilnice la TRITACE 5 mg după una sau două săptămâni și apoi la TRITACE 10 mg după alte două sau trei săptămâni. Doza țintă zilnică este de 10 mg.

Pacienți cu nefropatie non-diabetică definită prin prezența macroproteinuriei ≥ 3 g pe zi

Doza de început:

Doza inițială recomandată este de TRITACE 1,25 mg o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei unice zilnice la 2,5 mg după două săptămâni și apoi la 5 mg după alte două săptămâni.

Insuficiență cardiacă simptomatică

Doza de început

La pacienții stabiliizați cu tratament diuretic, doza inițială recomandată este de 1,25 mg pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza de TRITACE trebuie stabilită treptat prin dublarea acesteia la fiecare una până la două săptămâni până la doza zilnică maximă de 10 mg. Sunt de preferat două administrări pe zi.

Prevenție secundară după infarct miocardic acut cu semne clinice de insuficiență cardiacă

Doza de început

După 48 de ore de la debutul infarctului miocardic, la pacientul stabil din punct de vedere clinic și hemodinamic, doza de început este de 2,5 mg de două ori pe zi timp de trei zile. Dacă doza inițială de 2,5 mg nu este tolerată, trebuie administrată o doză de 1,25 mg de două ori pe zi timp de două zile înainte de creșterea la 2,5 mg și 5 mg de două ori pe zi. Dacă doza nu poate fi crescută la 2,5 mg de două ori pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Vezi, de asemenea, mai sus schema de administrare la pacienți tratați cu diuretic.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza zilnică este ulterior crescută prin dublarea dozei la interval de una până la trei zile până la doza țintă de întreținere de 5 mg de două ori pe zi.

Doza de întreținere este divizată în 2 prize pe zi atunci când este posibil.

Dacă doza nu poate fi crescută la 2,5 mg de două ori pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Nu există încă suficientă experiență privind tratamentul la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA IV) imediat după infarct miocardic. Dacă trebuie luată decizia de a trata acești pacienți, se recomandă ca tratamentul să fie început cu 1,25 mg o dată pe zi și trebuie luate precauții speciale în cazul oricărei creșteri a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Doza zilnică la pacienții cu insuficiență renală trebuie corelată cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2):

- dacă clearance-ul creatininei este ≥ 60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei inițiale (2,5 mg pe zi); doza zilnică maximă este de 10 mg;
- dacă clearance-ul creatininei este între 30-60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei inițiale (2,5 mg pe zi); doza zilnică maximă este de 5 mg;
- dacă clearance-ul creatininei este între 10-30 ml/min, doza inițială este de 1,25 mg pe zi și doza zilnică maximă este de 5 mg;
- la pacienții hipertensivi hemodializați: ramiprilul este puțin dializabil; doza inițială este de 1,25 mg pe zi și doza zilnică maximă este de 5 mg; medicamentul trebuie administrat la câteva ore după sesiunea de hemodializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu TRITACE trebuie inițiat numai sub supraveghere medicală atentă și doza maximă zilnică este de 2,5 mg TRITACE.

Vârstnici

Doza inițială trebuie să fie mai mică și stabilirea ulterioară a dozei trebuie să se facă mai lent, din cauza riscului mai mare de a apărea reacții adverse, în special la pacienți tăriți și cu vârste foarte înaintate. Trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ramipril 1,25 mg.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ramiprilului la copii și adolescenți nu au fost stabilite încă.

Datele disponibile în prezent pentru TRITACE sunt descrise la punctele 4.8, 5.1, 5.2 și 5.3, dar nu se poate face nicio recomandare specifică privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei)
- Antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau angioedem anterior la inhibitori ai ECA sau la antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II))
- Utilizare concomitentă cu tratamentul cu sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratament extracorporeal ce presupune contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă de arteră renală sau stenoză unilaterală de arteră renală pe rinichi unic funcțional.
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
- Ramiprilul nu trebuie utilizat la pacienți cu hipotensiune arterială sau instabili din punct de vedere hemodinamic
- Administrarea concomitentă a Tritace cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- o *Sarcină:* tratamentul cu inhibitori ai ECA, cum este ramiprilul, sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA/ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA/ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6).
- o *Pacienți cu risc deosebit de hipotensiune arterială*

- Pacienți cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron prezintă risc de scădere pronunțată acută a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale, ca rezultat al inhibării ECA, mai ales dacă un inhibitor al ECA sau un diuretic concomitent este utilizat pentru prima dată sau este la prima creștere a dozei.

Trebuie anticipată activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este necesară supraveghere medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstacol hemodinamic semnificativ la nivelul tractului de umplere sau de ejeție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză a valvei aortice sau mitrale)
- pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală cu cel de-al doilea rinichi funcțional
- pacienți cu depleție de sare sau hipovolemie, existentă sau pe care o pot dezvolta (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale majore sau anestezie cu medicamente care determină hipotensiune arterială.

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de sare înainte inițierii tratamentului (cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă, necesitatea acestor măsuri corective trebuie evaluată atent față de riscul supraîncărcării volemice).

- Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

- *Insuficiență cardiacă persistentă sau tranzitorie post-IM*

- *Pacienți cu risc de ischemie cerebrală sau cardiacă în caz de hipotensiune arterială acută*
Faza inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală atentă.

- *Vârstnici*

Vezi pct. 4.2.

Intervenții chirurgicale

Se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramiprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului și doza trebuie ajustată în special în primele săptămâni de tratament. În special, este necesară monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). În acest caz, există riscul de deteriorare a funcției renale, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal.

Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Riscul de angioedem poate să crească la pacienții care urmează tratament concomitent cu medicamente care pot cauza angioedem cum sunt inhibitorii selectivi ai țintei rapamicinei la mamifere – inhibitori mTOR (de exemplu temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptin sau inhibitori ai neprilisinelui (NEP) (cum este racecadotril). Asocierea ramiprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În caz de angioedem, tratamentul cu TRITACE trebuie întrerupt.
Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat. Pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 12 până la 24 de ore și externat după rezoluția completă a simptomelor.

A fost raportat angioedem intestinal la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv TRITACE (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături).

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Sub tratament cu inhibitori ai ECA, probabilitatea și severitatea reacțiilor de tip anafilactic și anafilactoid la veninuri de insecte și alți alergeni sunt crescute. Trebuie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu TRITACE înainte de desensibilizare.

Monitorizarea electroliților: Hiperpotasemie

A fost observată hiperpotasemie la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv TRITACE. Pacienții cu risc de a dezvolta hiperpotasemie sunt cei cu insuficiență renală, vârsta > 70 ani, diabet zaharat necontrolat terapeutic sau cei care utilizează săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului sau cei aflați în situații cum sunt: deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică. Dacă utilizarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.5).

Monitorizarea electroliților: Hiponatremie

Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) și, consecutiv, hiponatremia au fost observate la anumiți pacienți tratați cu ramipril. Se recomandă monitorizarea regulată a nivelului seric al sodiului la vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.

Neutropenie/agranulocitoză

Rareori a fost observată neutropenie/agranulocitoză, precum și trombocitopenie și anemie, iar mielosupresia a fost, de asemenea, raportată. Este recomandată monitorizarea numărului de leucocite pentru a permite depistarea unei posibile leucopenii. Este recomandată monitorizarea mai frecventă în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală deteriorată, cu boală de collagen concomitentă (de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot determina modificări ale compoziției sângelui (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină angioedem cu o rată a frecvenței mai mare la pacienții ce aparțin rasei negre comparativ cu celelalte rase.

Ca și alți inhibitori ai ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația ce aparține rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a hipertensiunii arteriale cu hiporeninemie la populația hipertensivă ce aparține rasei negre.

Tuse

A fost raportată tuse asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorul ECA trebuie considerată parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Asocieri contraindicate

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu ramipril nu trebuie să fie început decât după 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan. Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie să înceapă decât după 36 ore de la ultima doză de Tritace.

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux crescut (de exemplu membrane din poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu dextranulfat din cauza riscului crescut de reacții anafilactice severe (vezi și pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Precauții pentru utilizare

Săruri de potasiu, heparină, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului (inclusiv antagoniști ai angiotensinei II, trimetoprim și trimetoprim în combinație în doză fixă cu sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporină): poate să apară hiperpotasemie, prin urmare este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a potasiului.

Medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice) și alte substanțe cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu nitrați, antidepressive triciclice, anestezice, ingestia acută de alcool etilic, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipată potențarea riscului de hipotensiune arterială (referitor la diuretice, vezi pct. 4.2).

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (izoproterenol, dobutamină, dopamină, epinefrină) care pot reduce efectul antihipertensiv al TRITACE: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Alopurinol, imunosupresoare, glucocorticoizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica numărul celulelor sanguine: probabilitate crescută de reacții hematologice (vezi pct. 4.4).

Săruri de litiu: excreția litiului poate fi redusă de către inhibitorii ECA și, ca urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Trebuie monitorizată litemia.

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulină: pot să apară reacții hipoglicemice. Se recomandă monitorizarea glicemiei.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al TRITACE. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitori ai ECA și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale și o creștere a potasemiei.

Inhibitori mTOR sau vildagliptin: la pacienții tratați concomitent cu inhibitori mTOR (de exemplu temsirolimus, everolimus, sirolimus) sau vildagliptin, poate exista un risc crescut de angioedem. Se recomandă precauție la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai neprilisinului (NEP): la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ECA sau cu inhibitor de endopeptidază neutră (NEP), cum este racecadotril, a fost raportat un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Sacubitril/valsartan

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea TRITACE nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA/antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”). Dacă a avut loc expunerea la un inhibitor al ECA în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială, oligurie și hiperpotasemie (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Alăptarea

Deoarece sunt disponibile informații insuficiente privind utilizarea ramiprilului în timpul alăptării (vezi pct. 5.2), TRITACE nu este recomandat și este de preferat utilizarea medicamentelor antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui prematur sau nou-născut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele reacții adverse (de exemplu simptome de scădere a tensiunii arteriale, cum sunt amețelile) pot afecta capacitatea de concentrare și reacție a pacientului și, prin urmare, pot să constituie un risc în situații în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu manipularea vehiculelor sau utilajelor).

Acestea pot să apară, în special, la începutul tratamentului sau atunci când se trece de la tratamentul cu alte medicamente la tratamentul cu TRITACE. După prima doză sau după creșterea ulterioară a dozei, nu se recomandă conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje timp de câteva ore.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al ramiprilului include tuse uscată persistentă și reacții din cauza hipotensiunii arteriale. Reacțiile adverse grave includ angioedem, hiperpotasemie, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>		Eozinofilie	Scăderea numărului de leucocite (inclusiv neutropenie sau agranulocitoză), scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de trombocite		Insuficiența măduvei osoase, pancitopenie, anemie hemolitică
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>					Reacții anafilactice sau anafilactoidice, creșterea anticorpilor antinucleari
<u>Tulburări endocrine</u>					Sindromul secreției inadecvate a

					hormonului antidiuretic (SIADH)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	Creșterea concentrații ei plasmatice a potasiului	Anorexie, scăderea apetitului alimentar			Scăderea concentrației plasmatice a sodiului
<u>Tulburări psihice</u>		Dispoziție depresivă, anxietate, nervozitate, neliniște, tulburări de somn, inclusiv somnolență	Confuzie		Tulburări de atenție
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Cefalee, amețeli	Vertij, parestezii, ageuzie, disgeuzie	Tremor, tulburări de echilibru		Ischemie cerebrală, inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral ischemic tranzitor, deteriorarea abilităților psihomotorii, senzație de arsură, parosmie
<u>Tulburări oculare</u>		Tulburări vizuale, inclusiv vedere încheșată	Conjunctivită		
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>			Tulburări de auz, tinitus		
<u>Tulburări cardiace</u>		Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală sau infarct miocardic, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic			
<u>Tulburări vasculare</u>	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă	Hiperemie facială	Stenoză vasculară, hipoperfuzie, vasculită		Fenomen Raynaud

<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	Tuse neproductivă iritativă, bronșită, sinuzită, dispnee	Bronhospasm, inclusiv astm bronșic agravat, congestie nazală			
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, diaree, greață, vărsături	Pancreatită (foarte rar au fost raportate cazuri cu evoluție letală la inhibitorii ECA), creșterea enzimelor pancreatice, angioedem la nivelul intestinului subțire, durere abdominală superioară, inclusiv gastrită, constipație, gură uscată	Glosită		Stomatită aftoasă
<u>Tulburări hepatobiliare</u>		Creșterea valorilor enzimelor hepatice și/sau bilirubinei conjugate	Icter colestatic, leziuni hepatocelulare		Insuficiență hepatică acută, hepatită colestatică sau citolitică (evoluția letală a fost foarte rară).
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Erupții cutanate tranzitorii, în special, maculo-papuloase	Angioedem; în cazuri excepționale, obstrucția căilor aeriene determinată de angioedem poate avea evoluție letală; prurit, hiperhidroză	Dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză	Reacții de fotosensibilitate	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită psoriaziformă, exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid, alopecie
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	Spasme musculare, mialgii	Artralgie			

<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>		Afectare renală inclusiv insuficiență renală acută, diureză crescută, agravarea proteinuriei preexistente, creșterea uremiei, creșterea creatininei			
<u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u>		Impotență erectilă tranzitorie, scăderea libidoului			Ginecomastie
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrație</u>	Dureri toracice, fatigabilitate	Pirexie	Astenie		

Copii și adolescenți

Siguranța ramiprilului a fost monitorizată la 325 copii și adolescenți, cu vârste cuprinse între 2-16 ani, în cadrul a 2 studii clinice. În timp ce natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare celor observate la adulți, frecvența următoarelor evenimente este mai mare la copii:

Tahicardia, congestia nazală și rinita au fost „frecvente” (de exemplu, $\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți, și „mai puțin frecvente” (de exemplu, $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) la populația adultă.

Conjunctivita a fost „frecventă” (de exemplu, $\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți, și „rară” (de exemplu, $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) la populația adultă.

Tremorul și urticaria au fost „mai puțin frecvente” (de exemplu, $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și „rare” (de exemplu, $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) la populația adultă.

Profilul general de siguranță al ramiprilului la copii și adolescenți nu diferă, semnificativ, de profilul de siguranță la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibre electrolitice și insuficiență renală.

Abordare terapeutică

Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ în primul rând detoxifiere (lavaj gastric, administrare de adsorbante) și măsuri de refacere a stabilității hemodinamice, inclusiv administrarea de agoniști alfa₁-adrenergici sau administrarea de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, este slab eliminat din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, codul ATC: C09AA05

Mecanism de acțiune

Ramiprilatul, metabolitul activ al promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă numită angiotensină II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active numită bradikinină. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație. Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul reduce secreția de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi ce aparțin rasei negre (afro-caraibieni) (de obicei, populație hipertensivă hiporeninemică) comparativ cu pacienții ce aparțin celorlalte rase.

Efecte farmacodinamice

Proprietăți antihipertensive:

Administrarea ramiprilului determină o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei filtrării glomerulare. Administrarea ramiprilului la pacienți cu hipertensiune arterială determină o reducere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără creșterea compensatorie a frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv pentru o singură doză are loc la 1 până la 2 ore după administrarea pe cale orală. Efectul maxim după o singură doză este, de obicei, atins la 3 până la 6 ore după administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv pentru o singură doză durează, de obicei, 24 de ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. Este demonstrat că efectul antihipertensiv este susținut de tratamentul de lungă durată pe parcursul a 2 ani.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

Adăugat tratamentului convențional cu diuretice și opțional cu glicozide cardiace, ramiprilul a demonstrat că este eficace la pacienții cu clasele funcționale II-IV ale New-York Heart Association. Medicamentul are efecte benefice asupra hemodinamicii cardiace (scade presiunea de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului drept, scade rezistența vasculară periferică totală, crește debitul cardiac și îmbunătățește indicele cardiac). De asemenea, reduce activarea neuroendocrină.

Eficacitate clinică și siguranță

Prevenție cardiovasculară/Nefroprotecție:

A fost efectuat un studiu clinic preventiv, controlat cu placebo (studiul HOPE), în care tratamentul cu ramipril a fost asociat tratamentului standard la mai mult de 9200 pacienți. În studiu, au fost incluși pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară, fie cu antecedente de boală cardiovasculară aterotrombotică (boală coronariană, accident vascular cerebral sau boală vasculară periferică), fie cu diabet zaharat însoțit de cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (microalbuminurie confirmată, hipertensiune arterială, concentrație plasmatică crescută a colesterolului total, concentrație plasmatică scăzută a HDL-colesterolului – fracțiune lipoproteică cu densitate crescută – sau fumat). Studiul a arătat că ramiprilul reduce semnificativ statistic incidența infarctului miocardic, decesului de cauză cardiovasculară și din cauza accidentului vascular cerebral, pentru fiecare eveniment în parte și evenimente combinate (evenimente principale combinate).

Studiul HOPE: principalele rezultate

	Ramipril	Placebo	risc relativ (interval de încredere 95%)	valoare p
	%	%		
Toți pacienții	n=4645	N=4652		
Evenimente principale combinate	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarct miocardic</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Deces de cauză cardiovasculară</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Accident vascular cerebral</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Criterii finale secundare				
<i>Deces de orice cauză</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesitate de revascularizare</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Spitalizare pentru angină instabilă</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Spitalizare pentru insuficiență cardiacă</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicații ale diabetului zaharat</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studiul MICRO-HOPE, un substudiu predefinit al studiului HOPE, a investigat efectul asocierii a 10 mg ramipril la regimul medical uzual versus placebo la 3577 pacienți cu vârsta de cel puțin ≥ 55 ani (fără limită superioară de vârstă), majoritatea cu diabet zaharat de tip 2 (și cel puțin un alt factor de risc CV), normotensivi sau hipertensivi.

Analiza principală a arătat că 117 (6,5%) dintre subiecții tratați cu ramipril și 149 (8,4%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo au dezvoltat nefropatie manifestă, ceea ce corespunde unui RRR de 24%, ÎI 95% [3-40], $p = 0,027$.

Studiul REIN, un studiu randomizat, multicentric, dublu orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo a avut ca scop evaluarea efectului tratamentului cu ramipril asupra ratei de deteriorare a ratei de filtrare glomerulară (RFG) la 352 de pacienți normotensivi sau hipertensivi (cu vârsta de 18-70 ani) cu proteinurie ușoară (excreție urinară medie de proteine > 1 și < 3 g/24 h) sau severă (≥ 3 g/24 h) datorată nefropatiei non-diabetice cronice. Ambele subpopulații au fost stratificate prospectiv.

Analiza principală la pacienții cu cea mai severă proteinurie (subpopulație la care studiul a fost întrerupt prematur datorită beneficiului observat în grupul tratat cu ramipril) a arătat că rata medie a deteriorării RFG pe lună a fost mai mică cu ramipril comparativ cu placebo; -0,54 (0,66) versus -0,88 (1,03) ml/min/lună, $p = 0,038$. Diferența între grupuri a fost, astfel, de 0,34 [0,03-0,65] pe lună și de

aproximativ 4 ml/min/an; 23,1% dintre pacienții din grupul tratat cu ramipril au atins criteriul secundar combinat, de dublare a creatininemiei inițiale și/sau boală renală în stadiu terminal (BRST) (necesitate de dializă sau transplant renal) versus 45,5% în grupul placebo (p = 0,02).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Prevenție secundară după infarct miocardic acut

Studiul AIRE a inclus mai mult de 2000 de pacienți cu semne clinice tranzitorii/persistente de insuficiență cardiacă după infarct miocardic confirmat. Tratamentul cu ramipril a fost început la 3 până la 10 zile după infarctul miocardic acut. Studiul a arătat că după o perioadă medie de urmărire de 15 luni, mortalitatea în grupul tratat cu ramipril a fost de 16,9% și de 22,6% în grupul la care s-a administrat placebo. Aceasta înseamnă o reducere absolută a mortalității de 5,7% și o reducere a riscului relativ de 27% (ÎI 95% [11-40%]).

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 244 de copii și adolescenți cu hipertensiune (73% hipertensiune arterială esențială), cu vârste cuprinse între 6-16 ani, pacienții au primit doze mici, medii sau mari de ramipril pentru a atinge concentrațiile plasmatice de ramiprilat corespunzătoare dozelor de la adult de 1,25 mg, 5 mg și 20 mg, pe baza greutății corporale. La sfârșitul celor 4 săptămâni, ramiprilul a fost inefficient în ceea ce privește criteriul final de scădere a tensiunii arteriale sistolice, dar a fost eficient în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale diastolice la doza maximă. Dozele medii și mari de ramipril au prezentat o scădere semnificativă atât a tensiunii arteriale sistolice cât și a tensiunii arteriale diastolice la copiii cu hipertensiune arterială confirmată.

Acest efect nu a fost observat într-un studiu de 4 săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu doze progresiv scăzute până la întrerupere, la 218 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-16 ani (dintre care 75% cu hipertensiune arterială esențială), în care atât tensiunea arterială diastolică cât și sistolică au

prezentat o reacție de rebound modestă, fără o revenire semnificativă statistic la valorile inițiale pentru toate cele trei valori ale dozelor testate (doză mică de ramipril (0,625 mg – 2,5 mg), doză medie de ramipril (2,5 mg – 10 mg) sau doză înaltă de ramipril (5 mg – 20 mg)), în funcție de greutate. Ramipril nu a avut o relație lineară doză-răspuns la copiii și adolescenții testați.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare pe cale orală, ramiprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal: concentrația plasmatică maximă a ramiprilului este atinsă în decurs de o oră. În funcție de cantitatea eliminată prin urină, mărimea absorbției este de cel puțin 56% și nu este semnificativ influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril este de 45%.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrare în doză unică zilnică de doze uzuale de ramipril este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 73% pentru ramipril și de aproximativ 56% pentru ramiprilat.

Metabolizare

Ramiprilul este aproximativ complet metabolizat în ramiprilat și în esterul diketopiperazinic, acidul diketopiperazinic și metaboliții glucuronoconjugați ai ramiprilului și ramiprilatului.

Eliminare

Eliminarea metaboliților este în principal renală.

Concentrația plasmatică a ramiprilatului descrește într-o manieră polifazică. Datorită legării sale saturabile, puternice la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul are o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatică foarte mici.

După administrarea repetată de doze zilnice unice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru dozele mai mici, de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a lega ramiprilatul.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a ramiprilatului este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al ramiprilatului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatică crescute de ramiprilat, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu funcție hepatică deteriorată, metabolizarea ramiprilului în ramiprilat a fost întârziată datorită activității reduse a esterazelor hepatice și concentrațiile plasmatică de ramipril la acești pacienți au fost crescute. Cu toate acestea, la acești pacienți, concentrațiile plasmatică maxime de ramiprilat nu sunt diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

Alăptarea:

Administrarea pe cale orală a unei doze unice de ramipril a determinat concentrații nedetectabile ale ramiprilului și metabolitului acestuia în laptele uman. Cu toate acestea, efectul unor doze multiple nu este cunoscut.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ramiprilului a fost studiat la 30 copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 2-16 ani, cu greutatea > 10 kg. După doze de 0,05 la 0,2 mg/kg, ramiprilul a fost metabolizat rapid și intens la ramiprilat. Vârful concentrațiilor plasmatică de ramiprilat a apărut în

decurs de 2-3 ore. Clearance-ul ramiprilului a avut strânsă corelație logaritmică cu greutatea corporală ($p < 0,01$), precum și cu doza ($p < 0,001$). Clearance-ul și volumul de distribuție au crescut cu creșterea vârstei copiilor pentru fiecare grup care a primit o anumită doză. Doza de 0,05 mg/kg la copii a atins niveluri de expunere comparabile cu cele de la adulți tratați cu 5 mg ramipril. Doza de 0,2 mg/kg la copii a condus la niveluri de expunere mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg pe zi la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că administrarea pe cale orală a ramiprilului a fost lipsită de toxicitate acută la rozătoare și câini.

Studiile cu administrare cronică pe cale orală au fost efectuate la șobolani, câini și maimuțe. Semne ale modificărilor electroliților plasmatici și ale compoziției sângelui au fost întâlnite la 3 specii.

Ca rezultat al activității farmacodinamice a ramiprilului, dilatarea marcată a aparatului juxtaglomerular a fost observată la câine și maimuță de la doze zilnice de 250 mg/kg și zi. Șobolanii, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2, 2,5, respectiv 8 mg/kg și zi, fără efecte dăunătoare. Afectarea ireversibilă a rinichilor a fost observată la șobolanii foarte tineri la care s-a administrat o doză unică de ramipril.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, iepure și maimuță nu au pus în evidență proprietăți teratogene.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la femelele și nici la masculii de șobolan.

Administrarea de ramipril la femelele de șobolan în perioada fetală și în timpul alăptării a determinat afectare renală ireversibilă (dilatarea pelvisului renal) la pui la doze zilnice de 50 mg/kg sau mai mari.

Testele extensive de mutagenitate utilizând diferite sisteme de testare nu au arătat că ramiprilul are proprietăți mutagene sau genotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

<Comprimat 2,5 mg>

Hipromeloză

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Stearilfumarat de sodiu

Oxid galben de fer (E 172).

<Comprimat 5 mg>

Hipromeloză

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Stearilfumarat de sodiu

Oxid roșu de fer (E 172).

<Comprimat 10 mg>

Hipromeloză

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Stearilfumarat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

<2,5 mg:> Cutie cu blistere din PVC/Al a câte 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimate.

<5 mg:> Cutie cu blistere din PVC/Al a câte 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimate.

<10 mg:> Cutie cu blistere din PVC/Al a câte 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 comprimate.

<2,5 mg:> Flacon din sticlă tip III (Ph.Eur.) de culoare brună cu capac cu filet din PEÎD a 500 comprimate.

<5 mg:> Flacon din sticlă tip III (Ph.Eur.) de culoare brună cu capac cu filet din PEÎD a 500 comprimate.

<10 mg:> Flacon din sticlă tip III (Ph.Eur.) de culoare brună cu capac cu filet din PEÎD a 28, 56, 500 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București
România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9226/2016/01-19

9227/2016/01-19

9228/2016/01-21

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022