

**ANNESS I**

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWA TAL-PRODOTTI  
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, DETENTURI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID  
FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                                            | <b><u>Isem inventat</u></b>                                                                                    | <b><u>Qawwa</u></b>                | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b>   | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| L-Awstrija                       | SANOFI-AVENTIS GMBH<br>OSTERREICH<br>SATURN Tower<br>Leonard-Bernstein-Straße 10<br>A-1220 Vienna<br>L-Awstrija | Tritace 1,25 mg-Tabletten<br>Tritace 2,5 mg-Tabletten<br>Tritace 5 mg-Tabletten<br>Tritace 10 mg-Tabletten     | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                             | Użu orali                    |
| L-Awstrija                       | AstraZeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>L-Awstrija                                | HYPREN                                                                                                         | 1,25mg<br>2,5mg<br>5mg             | Kapsula                             | Użu orali                    |
| L-Awstrija                       | AstraZeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>L-Awstrija                                | HYPREN                                                                                                         | 10mg                               | Pillola                             | Użu orali                    |
| Il-Belġju                        | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>Il-Belġju                                         | Tritace 1,25 mg, comprimés<br>Tritace 2,5 mg, comprimés<br>Tritace 5 mg, comprimés<br>Tritace 10 mg, comprimés | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                             | Użu orali                    |
| Il-Belġju                        | Aventis Pharma S.A.<br>Boulevard de la Plaine, 9<br>B-1050 Bruxelles                                            | Tazko 5 mg, comprimés à libération prolongée                                                                   | 5 mg                               | Pillola li terġi l-medicina bil-mod | Użu orali                    |
| Il-Belġju                        | Aventis Pharma S.A.<br>Boulevard de la Plaine, 9<br>B-1050 Bruxelles                                            | Tazko 2,5 mg, comprimés à libération prolongée                                                                 | 2,5 mg                             | Pillola li terġi l-medicina bil-mod | Użu orali                    |
| Il-Belġju                        | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>Il-Belġju                                         | Tritace 10                                                                                                     | 10 mg                              | Kapsula                             | Użu orali                    |
| Il-Belġju                        | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110                                                                  | Ramace 1,25 mg<br>Ramace 2,5 mg                                                                                | 1,25 mg<br>2,5 mg                  | Pillola                             | Użu orali                    |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                                                               | <b><u>Isem inventat</u></b>                            | <b><u>Qawwa</u></b>                | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                                  | B-1180 Brussels<br>Il-Belġju                                                                                                       | Ramace 5 mg                                            | 5 mg                               |                                   |                              |
| Il-Bulgarija                     | SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD<br>Alexandar Stamboliyski blvd. 103<br>office building Sofia Tower, fl. 8,<br>Sofia 1303 Il-Bulgarija | Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10                 | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Ċipru                            | SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD<br>14 Charalambou Mouskou street<br>2015 – Nicosia<br>Ċipru                                              | Triatec                                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Ir-Repubblika Ċeka               | sanofi-aventis, s.r.o.<br>Evropská 2590/33c<br>16000 Praha 6<br>Ir-Repubblika Ċeka                                                 | Tritace 1.25<br>Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| Ir-Repubblika Ċeka               | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Höchst<br>65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja                               | RAMIPRIL WINTHROP                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Kapsula                           | Użu orali                    |
| Id-Danimarka                     | SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S<br>Slotsmarken 13<br>DK-2970 Hoersholm<br>Id-Danimarka                                                  | Triatec                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Pillola                           | Użu orali                    |
| Id-Danimarka                     | SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S<br>Slotsmarken 13<br>DK-2970 Hoersholm<br>Id-Danimarka                                                  | Triatec                                                | 10 mg                              | Kapsula, iebša                    | Użu orali                    |
| L-Estonja                        | SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ                                                                                                          | Cardace                                                | 5 mg                               | Pillola                           | Użu orali                    |

| <u>Numru ta' l-EU/EEA</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>                                           | <u>Isem inventat</u>                                                                                                                                                                            | <u>Qawwa</u>                                                                        | <u>Għamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jingħata</u> |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                           | Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn<br>L-Estonja                                                           |                                                                                                                                                                                                 | 10 mg                                                                               |                            |                       |
| L-Estonja                 | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja | Cardace                                                                                                                                                                                         | 2.5 mg                                                                              | Pillola                    | Użu orali             |
| Il-Finlandja              | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Il-Finlandja                                | Cardace                                                                                                                                                                                         | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                  | Pillola                    | Użu orali             |
| Il-Finlandja              | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Il-Finlandja                                | Cardace                                                                                                                                                                                         | 10 mg                                                                               | Kapsula                    | Użu orali             |
| Il-Finlandja              | SANOFI-AVENTIS OY<br>Huopalahdentie 24<br>00350 Helsinki<br>Il-Finlandja                                | Ramipril medgenerics 1.25 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 2.5 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 5 mg tabletti<br>Ramipril medgenerics 10 mg tabletti                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                  | Pillola                    | Użu orali             |
| Franza                    | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>75014 Paris<br>Franza                        | Triatec 1.25 mg comprime<br>Triatec 2.5 mg comprime sécable<br>Triatec 5 mg comprime sécable<br>Triatec 10 mg comprime sécable<br>Triateckit, comprime sécable<br><br>Ramikit, comprime sécable | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg / 5 mg / 10 mg<br>2.5 mg / 5 mg / 10mg | Pillola                    | Użu orali             |
| Franza                    | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>75014 Paris<br>Franza                        | Triatec faible 1,25 mg, gélule<br>Triatec 2.5 mg, gélule<br>Triatec 5 mg, gélule                                                                                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg                                                           | Kapsula                    | Użu orali             |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                                    | <b><u>Isem inventat</u></b>                                                                                                                                               | <b><u>Qawwa</u></b>                                                        | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza                           | SANOFI AVENTIS FRANCE<br>1-13, boulevard Romain Rolland<br>F-75014 Paris<br>Franza                      | RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG<br>RAMIPRIL WINTHROP 2.5 MG,<br>COMPRIME SECABLE<br>RAMIPRIL WINTHROP 5 MG,<br>COMPRIME SECABLE<br>RAMIPRIL WINTHROP 10 MG,<br>COMPRIME SECABLE | 1.25 mg<br>2.5 mg<br><br>5 mg<br><br>10 mg                                 | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Ġermanja                      | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja | Delix 2,5 mg Tabletten<br>Delix 5 mg Tabletten<br>Delix protect 10 mg Tabletten<br>Delix HOPE 10 mg Tabletten<br>Delix HOPE startset<br>Delix protect startset            | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Ġermanja                      | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Industriepark Hoechst<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja | Ramipril protect 2,5 mg Tabletten<br>Ramipril protect 5 mg Tabletten<br>Ramipril protect 10 mg Tabletten<br>Ramipril protect startset                                     | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg                               | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Ġermanja                      | WINTHROP ARZNEIMITTEL<br>GmbH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Il-Ġermanja                | Ramilich 2.5 mg Tabletten<br>Ramilich 5 mg Tabletten<br>Ramilich 10 mg Tabletten<br>Ramilich startset                                                                     | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2.5 mg/ 5mg /10mg                               | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Ġermanja                      | WINTHROP ARZNEIMITTEL<br>GmbH<br>Urmitzer Str. 5<br>56218 Mülheim-Kärlich<br>Il-Ġermanja                | RamiWin 2,5 mg Tabletten<br>RamiWin 5 mg Tabletten<br>RamiWin 10 mg Tabletten                                                                                             | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                    | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Ġermanja                      | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GmbH<br>65926 Frankfurt am Main                                           | Delix 1,25 mg Tabletten                                                                                                                                                   | 1.25 mg                                                                    | Pillola                           | Użu orali                    |

| <u>Numru ta' l-EU/EEA</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>                         | <u>Isem inventat</u>                                                                                                                                                  | <u>Qawwa</u>                                         | <u>Għamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jingħata</u> |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                           | Il-Ġermanja                                                                           |                                                                                                                                                                       |                                                      |                            |                       |
| Il-Ġermanja               | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GmbH<br>65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja          | Delix 1,25 mg Kapseln<br>Delix P 2,5 mg Kapseln<br>Delix P 5 mg Kapseln<br>Delix P 10 mg Kapseln                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Kapsula, iebsa             | Użu orali             |
| Il-Ġermanja               | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Il-Ġermanja                   | Vesdil 1,25 mg Kapseln<br>Vesdil 2,5 mg kapseln<br>Vesdil 5 mg Kapseln                                                                                                | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg                            | Kapsula, iebsa             | Użu orali             |
| Il-Ġermanja               | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Il-Ġermanja                   | Vesdil 1,25 mg Tabletten<br>Vesdil 2,5 mg Tabletten<br>Vesdil N 2,5 mg Tabletten<br>Vedil 5 mg Tabletten<br>Vesdil N 5 mg Tabletten<br>Vesdil protect 10 mg Tabletten | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>2,5 mg<br>5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pilloli                    | Użu orali             |
| Il-Greċja                 | SANOFI-AVENTIS AEBE<br>348, Syngrou Av. - Building A<br>176 74 Kallithea<br>Il-Greċja | Triatec                                                                                                                                                               | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Pillola                    | Użu orali             |
| L-Ungerija                | SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD<br>H-1045 Budapest Tó u. 1.-5.<br>L-Ungerija            | Tritace mite 1.25 mg tablet<br>Tritace 2.5 mg tablet<br>Tritace 5 mg tablet<br>Tritace 10 mg tablet                                                                   | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Pillola                    | Użu orali             |
| L-Ungerija                | SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD<br>H-1045 Budapest Tó u. 1.-5.<br>L-Ungerija            | Ramipril prevent 1.25 mg tablet<br>Ramipril prevent 2.5 mg tablet<br>Ramipril prevent 5 mg tablet<br>Ramipril prevent 10 mg tablet                                    | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Pillola                    | Użu orali             |
| L-Ungerija                | Zentiva HU Kft<br>Népfürdő u.22<br>1138 Budapest<br>L-Ungerija                        | Ramipril - Zentiva 1.25mg<br>Ramipril - Zentiva 2.5mg<br>Ramipril - Zentiva 5mg<br>Ramipril - Zentiva 10mg                                                            | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                   | Pillola                    | Użu orali             |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>       | <b><u>Isem inventat</u></b>                                                                            | <b><u>Qawwa</u></b>                               | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| L-Islanda                        | -                                                                          |                                                                                                        |                                                   |                                   | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus, Dublin 24, L-Irlanda | Tritace 1.25mg tablets<br>Tritace 2.5mg tablets<br>Tritace 5mg tablets<br>Tritace 10mg tablets         | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                 | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 L-Irlanda   | Tritace 1.25mg capsules<br>Tritace 2.5mg capsules<br>Tritace 5mg capsules<br>Tritace 10mg capsules     | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg               | Kapsula                           | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 L-Irlanda   | Loavel 1.25mg<br>Loavel 2.5mg<br>Loavel 5mg<br>Loavel 10mg                                             | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                 | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 L-Irlanda   | Loavel 1.25mg capsules<br>Loavel 2.5mg capsules<br>Loavel 5mg capsules<br>Loavel 10mg capsules         | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg               | Kapsula                           | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 L-Irlanda   | Ramipril 1.25mg tablets<br>Ramipril 2.5mg tablets<br>Ramipril 5mg tablets<br>Ramipril 10mg tablets     | 1.25mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                 | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Irlanda                        | sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 L-Irlanda   | Ramipril 1.25mg capsules<br>Ramipril 2.5mg capsules<br>Ramipril 5mg capsules<br>Ramipril 10mg capsules | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5. mg<br>10 mg               | Kapsula                           | Użu orali                    |
| L-Italja                         | SANOFI-AVENTIS SPA<br>Viale Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>L-Italja        | Triatec 1,25<br>Triatec<br>Triatec 5<br>Triatec<br><br>Ramipril sanofi-aventis                         | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br><br>1.25 mg | Pillola                           | Użu orali                    |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                         | <b><u>Isem inventat</u></b>                                                                                    | <b><u>Qawwa</u></b>                | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                                  |                                                                                              |                                                                                                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            |                                   |                              |
| L-Italja                         | AstraZeneca S.p.A<br>Palazzo Volta Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (MI)<br>L-Italja   | Unipril 1,25 mg compresse<br>Unipril 2,5 mg compresse<br>Unipril 5 mg compresse<br>Unipril 10 mg compresse     | 1.25mg<br>2.5mg<br>5mg<br>10mg     | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Italja                         | Polifarma S.p.A.<br>Viale Dell' Arte, 69<br>I – 00144 Roma<br>L-Italja                       | Quark<br>Quark<br>Quark<br>Quark                                                                               | 1.25mg<br>2.5mg<br>5mg<br>10mg     | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Latvja                        | sanofi-aventis Latvia SIA<br>Kr.Valdemara 33-8<br>LV1010 - Riga<br>Il-Latvja                 | Cardace                                                                                                        | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Litwanja                      | UAB SANOFI-AVENTIS<br>LIETUVA<br>A. Juozapavičiaus g. 6/2<br>LT-09310 Vilnius<br>Il-Litwanja | Cardace                                                                                                        | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Lussemburgu                   | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>Il-Belġju                      | Tritace 1,25 mg, comprimés<br>Tritace 2,5 mg, comprimés<br>Tritace 5 mg, comprimés<br>Tritace 10 mg, comprimés | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Lussemburgu                   | SANOFI-AVENTIS BELGIUM<br>Culliganlaan 1C<br>B-1831 Diegem<br>Il-Belġju                      | Tritace                                                                                                        | 10 mg                              | Kapsula                           | Użu orali                    |
| Il-Lussemburgu                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels                            | Ramace 1,25 mg<br>Ramace 2,5 mg<br>Ramace 5 mg                                                                 | 1,25 mg<br>2,5 mg<br>5 mg          | Pillola                           | Użu orali                    |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                                                                                           | <b><u>Isem inventat</u></b>                            | <b><u>Qawwa</u></b>                | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                                  | Il-Belġju                                                                                                                                                      |                                                        |                                    |                                   |                              |
| Malta                            | -                                                                                                                                                              |                                                        |                                    |                                   | Użu orali                    |
| L-Olanda                         | SANOFI-AVENTIS<br>NETHERLANDS B.V.<br>Kampenringweg 45 D-E (toren D en E)<br>NL-2803 PE Gouda<br>L-Olanda<br><br>P.O. Box 2043<br>NL-2800 BD Gouda<br>L-Olanda | Tritace 1.25<br>Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Olanda                         | SANOFI-AVENTIS<br>NETHERLANDS B.V.<br>Kampenringweg<br>45 D-E (toren D en E)<br>NL-2803 PE Gouda<br>L-Olanda                                                   | Tritace 1.25<br>Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Kapsula                           | Użu orali                    |
| In-Norveġja                      | SANOFI-AVENTIS NORGE AS<br>Strandveien 15<br>P.O.Box 133<br>NO-1325 Lysaker<br>In-Norveġja                                                                     | Triatec                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| In-Norveġja                      | SANOFI-AVENTIS NORGE AS<br>Strandveien 15<br>P.O.Box 133<br>NO-1325 Lysaker<br>In-Norveġja                                                                     | Triatec                                                | 10 mg                              | Kapsula                           | Użu orali                    |
| In-Norveġja                      | WINTHROP MEDICAMENTS<br>1-13 Boulevard Romain Rolland<br>F-75159 Paris, Cedex 14                                                                               | Ramipril winthrop                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg          | Pillola                           | Użu orali                    |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>                                                                          | <b><u>Isem inventat</u></b>            | <b><u>Qawwa</u></b>                | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jingħata</u></b> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                                  | Franza                                                                                                                                        |                                        | 10 mg                              |                                   |                              |
| Il-Polonja                       | SANOFI-AVENTIS<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>D-65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja                                                                | Tritace 2.5<br>Tritace 5<br>Tritace 10 | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Portugall                     | Sanofi-Aventis Produtos<br>Farmacêuticos, s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edifício 7 - 3º Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Il-Portugall | Triatec                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Il-Portugall                     | Sanofi-Aventis Produtos<br>Farmacêuticos, s.a.<br>Empreendimento Lagoas Park,<br>Edifício 7 - 3º Piso<br>2740-244 Porto Salvo<br>Il-Portugall | Triatec                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Kapsula                           | Użu orali                    |
| Ir-Rumanija                      | AVENTIS PHARMA<br>DEUTSCHLAND GMBH<br>Brüningstraße 50<br>65926 Frankfurt am Main<br>Il-Ġermanja                                              | Tritace                                | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Ir-Rumanija                      | SC ZENTIVA S.A.<br>Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50,<br>sector 3<br>Bucuresti<br>IR-RUMANIJA                                                | Zenra 2.5<br>Zenra 5<br>Zenra 10       | 2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Is-Slovakkja                     | SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA<br>s.r.o.<br>Žilinská 7-9<br>81105 Bratislava                                                                         | Tritace                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |

| <b><u>Numru ta' l-EU/EEA</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u></b>             | <b><u>Isem inventat</u></b>                                                                                            | <b><u>Qawwa</u></b>                                                                  | <b><u>Għamla farmaċewtika</u></b> | <b><u>Mnejn jinghata</u></b> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                                  | Is-Slovakkja                                                                     |                                                                                                                        |                                                                                      |                                   |                              |
| Is-Slovenja                      | SANOFI-AVENTIS D.O.O.<br>Dunajska cesta 119<br>1000 Ljubljana<br>Is-Slovenja     | Tritace 1,25 mg tablete<br>Tritace 2,5 mg tablete<br>Tritace 5 mg tablete<br>Tritace 10 mg tablete<br>Tritace Startset | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg                            | Pillola                           | Użu orali                    |
| Spanja                           | SANOFI-AVENTIS S.A.<br>Josep Pla 2<br>08019 Barcelona<br>Spanja                  | Acovil                                                                                                                 | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                   | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Isvezja                        | sanofi-aventis AB<br>Box 14142<br>167 14 Bromma<br>L-Isvezja                     | Triatec<br><br>Triatec H.O.P<br><br>Triatec Start                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br><br>2,5 mg/5 mg/10 mg<br><br>2,5 mg/5 mg/10 mg | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Isvezja                        | WINTHROP MEDICAMENTS<br>1-13, Boulevard Romain Roland<br>F-75014 Paris<br>Franza | Ramipril winthrop                                                                                                      | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg                                                   | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Isvezja                        | AstraZeneca Sverige<br>SE-151 85 Södertälje<br>L-Isvezja                         | Pramace                                                                                                                | 1.25 mg<br>2.5 mg<br>5 mg<br>10 mg<br>Start pack (1,25 + 2,5 +5 mg)                  | Pillola                           | Użu orali                    |
| L-Isvezja                        | AstraZeneca Sverige<br>SE-151 85 Södertälje                                      | Pramace                                                                                                                | 10 mg                                                                                | Kapsula                           | Użu orali                    |

| <u>Numru ta' l-EU/EEA</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>                                                                                                                                                                                                           | <u>Isem inventat</u>                                                                                         | <u>Qawwa</u>                                 | <u>Għamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jingħata</u> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                           | L-Isvezja                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                              |                                              |                            |                       |
| Ir-Renju Unit             | <p>AVENTIS PHARMA LTD<br/>50 Kings Hill Avenue<br/>Kings Hill<br/>West Malling<br/>Kent ME19 4AH</p> <p>Trading as: Sanofi-aventis<br/>One Onslow Street<br/>Guildford<br/>Surrey GU1 4YS<br/>UK</p>                                                                    | <p>Tritace 1.25 mg tablets<br/>Tritace 2.5 mg tablets<br/>Tritace 5 mg Tablets<br/>Tritace 10 mg tablets</p> | <p>1.25 mg<br/>2.5 mg<br/>5 mg<br/>10 mg</p> | Pillola                    | Użu orali             |
| Ir-Renju Unit             | <p>HOECHST MARION ROUSSEL LTD.<br/>Denham<br/>Uxbridge UB9 5HP</p> <p>Trading as: Aventis Pharma<br/>50 Kings Hill Avenue<br/>Kings Hill<br/>West Malling<br/>Kent ME19 4AH<br/>Or<br/>Sanofi-aventis<br/>One Onslow Street<br/>Guildford<br/>Surrey GU1 4YS<br/>UK</p> | <p>Tritace 1.25 mg<br/>Tritace 2.5 mg<br/>Tritace 5 mg<br/>Tritace 10 mg</p>                                 | <p>1.25 mg<br/>2.5 mg<br/>5 mg<br/>10 mg</p> | Kapsula                    | Użu orali             |
| Ir-Renju Unit             | <p>AVENTIS PHARMA LTD<br/>50 Kings Hill Avenue<br/>Kings Hill</p>                                                                                                                                                                                                       | Tritace Titration Pack                                                                                       | 2.5mg /5mg/10mg                              | Pillola                    | Użu orali             |

| <u>Numru ta' l-EU/EEA</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>                                                                                                                         | <u>Isem inventat</u>          | <u>Qawwa</u>              | <u>Għamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jingħata</u> |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                           | West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>UK                                                             |                               |                           |                            |                       |
| Ir-Renju Unit             | AVENTIS PHARMA LTD<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>UK | Tritace titration pack        | 2.5 mg<br>5.0 mg<br>10 mg | Kapsula                    | Użu orali             |
| Ir-Renju Unit             | AVENTIS PHARMA LTD<br>50 Kings Hill Avenue<br>Kings Hill<br>West Malling<br>Kent ME19 4AH<br><br>Trading as: Sanofi-aventis<br>One Onslow Street<br>Guildford<br>Surrey GU1 4YS<br>UK | Tritace Tablet Titration Pack | 2.5mg<br>5.0mg<br>10mg    | Pillola                    | Użu orali             |

## **ANNESS II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDAR TAS-SOMMARJI  
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF  
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

### SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' TRITACE U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Tritace fih ramipril, inibitur tal-enzima ta' konverzjoni tal-angjotensina mhux sulfidrilika (*nonsulfhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor*) (ACE-I) tat-tieni generazzjoni. Tritace ġie inkluż fil-lista tal-prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC), imfassla mis-CMD(h), f'konformità mal-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, minhabba li l-prodott mediċinali ma għandux l-istess SPC fl-Istati Membri tal-UE kollha, fl-Iżlanda u fin-Norveġja.

#### Evalwazzjoni kritika

Numru ta' oqsma ta' diskrepanza fl-informazzjoni tal-prodott għal Tritace ġew evalwati mis-CHMP u ġiet adottata informazzjoni riveduta dwar il-prodott. L-oqsma prinċipali għall-armonizzazzjoni kienu: is-sezzjonijiet 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 u 4.6 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SPC).

#### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

L-indikazzjoni attwali ta' ramipril fl-ipertensjoni tvarja fost il-pajjiżi tal-UE. Is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata: *"Trattament tal-ipertensjoni"*.

Rigward l-indikazzjonijiet terapewtiċi għall-insuffiċjenza kardijaka, il-MAH ippropona t-test: *"Trattament għal insuffiċjenza kardijaka kongestiva"*. Is-CHMP, wara li kkunsidra r-referenzi tal-armonizzazzjonijiet preċedenti għal enalapril, perindopril u lisinopril, adotta l-indikazzjoni armonizzata *"Trattament għal insuffiċjenza kardijaka sintomatika"*.

L-indikazzjoni għal prevenzjoni kardjovaskulari hija ġġustifikata mir-riżultati tal-istudju HOPE. Madankollu, hemm differenzi fir-riżultati miksubin minn diversi provi (HOPE, EUROPA, PEACE, u PART 2).

Ir-relaturi huma tal-opinjoni li għandha tiġi rakkomandata emenda tat-test biex l-anqas limitu tal-età tkun 55 sena. L-inklużjoni selettiva ta' *endpoint* sekondarju - mortalità minn kwalunkwe kawża - mhijiex rakkomandata.

Is-CHMP adotta li ġej:

*"Prevenzjoni kardjovaskulari: tnaqqis fil-morbidità u fil-mortalità kardjovaskulari bi: i) mard kardjovaskulari aterotrombotiku evidenti (storja ta' mard koronarju tal-qalb jew puplesija, jew mard vaskulari periferiku) jew ii) dijabete b'tal-inqas fattur kardjovaskulari ta' riskju wiehed"*.

L-indikazzjoni ta' nefroprotezzjoni pprezentat il-qasam maġġuri ta' nuqqas ta' qbil. Bħala konklużjoni, is-CHMP qabel fuq l-indikazzjoni li ġejja: *"Trattament għal mard renali"*

- *Nefropatija dijabetika glomerulari tal-bidu kif iddefinita mill-preżenza ta' mikroalbuminurja*

- *Nefropatija dijabetika glomerulari evidenti kif iddefinita minn makroproteinurja f'pazjenti b'tal-inqas fattur kardjovaskulari ta' riskju wiehed*

- *Nefropatija mhux-dijabetika glomerulari evidenti kif iddefinita minn makroproteinurja  $\geq 3\text{g/kuljum}$ "*

L-indikazzjoni proposta mill-MAH *"Prevenzjoni sekondarja wara MI f'pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka"* ġiet iġġustifikata fuq il-bażi ta': L-Istudju tal-Effikaċja ta' Ramipril f'Infart Akut (AIRE).

Wara li kkunsidra d-dejta disponibbli, is-CHMP adotta l-indikazzjoni li ġejja:

*"Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardjaku akut: tnaqqis fil-mortalità mill-fażi akuta ta' infart mijokardjaku f'pazjenti b'sinjali kliniċi ta' insuffiċjenza kardijaka meta mibdi >48 siegħa wara infart mijokardjaku akut"*.

#### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

##### *Ipertensjoni*

Id-doża għandha tkun individwalizzata skont il-profil tal-pazjent (ara sezzjoni 4.4) u l-kontroll tal-pressjoni tad-demm.

Tritace u ismijiet assoċjati jistgħu jintużaw f' monoterapija jew f' kombinazzjoni ma' klassijiet ohra ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni.

#### *Prevenzjoni kardjovaskulari*

Il-MAH ippropona t-test li ġej ibbażat fuq linji gwidi internazzjonali: *“Minflok tiżdied id-doża aktar minn 5 mg Tritace u ismijiet assoċjati kuljum, tista' tiġi kkunsidrata ż-żieda ta' mediċina ohra, pereżempju, ta' diuretiku jew antagonista tal-kalcju”*. Is-CHMP qabel li l-korrettezza ta' din l-aħhar sentenza hija diskutibbli u li l-ebda dejta speċifika għas-sustanza ma ġiet ippreżentata u għaldaqstant hassar dan il-kumment.

Il-perjodu ta' żmien għaž-żieda fid-doża ta' 2 sa 4 ġimghat jidher li huwa xieraq abbażi tal-varjabbiltà individwali.

Is-CHMP qabel fuq dan il ġej:

*“Id-doża għandha tkun individwalizzata skont il-profil tal-pazjent (ara sezzjoni 4.4) u l-kontroll tal-pressjoni tad-demm. Tritace u ismijiet assoċjati jista' jintuża f' monoterapija jew f' kombinazzjoni ma' klassijiet ohra ta' prodotti mediċinali kontra l-ipertensjoni”*.

#### *Trattament ta' mard renali*

Is-CHMP qabel li f' pazjenti bid-dijabete u b' mikroalbuminurja, id-doża tal-bidu rakkomandata hija 1.25 mg Tritace darba kuljum. F' pazjenti bid-dijabete u tal-inqas riskju kardjovaskulari wiehed, id-doża inizjali għandha tkun 2.5 mg darba kuljum. U finalment, għall-pazjenti b' makroproteinurja minn nefropatija mhux dijabetika  $\geq 3$  gm/kuljum, id-doża inizjali rakkomandata hija ta' 1.25 mg Tritace darba kuljum.

#### *Insuffiċjenza kardijaka sintomatika*

Fil-pajjiżi kollha fejn l-indikazzjoni insuffiċjenza kardijaka kongestiva ġiet approvata, id-doża inizjali rakkomandata hija 0.25 mg kuljum u d-doża massima permessa hija 10 mg kuljum. Fil-maġġoranza tal-pajjiżi, id-doża hija rdoppjata kull ġimgha-ġimagħtejn, hliet fl-Ungerija fejn it-tul ta' żmien huwa ġimagħtejn-3 ġimghat.

Il-proposti huma aċċettabbli b' xi titjib. Bħala konklużjoni, is-CHMP awtorizza li ġej:

*“F' pazjenti stabbilizzati fuq terapija diuretika, id-doża inizjali rakkomandata li hija 1.25 mg kuljum Tritace u ismijiet assoċjati għandha tiżdied billi d-doża tiġi rdoppjata kull ġimgha sa ġimagħtejn sa doża massima ta' 10 mg kuljum. Iż-żewġ għotjiet kuljum huma preferibbli”*.

#### *Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku akut*

Fil-pajjiżi kollha fejn l-indikazzjoni wara infart mijokardijaku ġiet approvata, id-doża inizjali rakkomandata hija 2.5 mg darbtejn kuljum. Madankollu f' 6 pajjiżi, id-doża inizjali hija 1.25 mg sa 2.5 mg darbtejn kuljum. Id-doża massima hija 10 mg kuljum. Iż-żidiet singoli għat-titolazzjoni tad-doża u d-doża fil-mira huma bbażati fuq ir-riżultat tal-istudju AIRE. Biex jiġġustifika l-bidu tat-terapija f' 24 siegħa mill-infart mijokardiku bid-doża minima ta' 1.25 mg/kuljum (l-istess użata bħala l-ewwel doża għall-indikazzjoni tal-insuffiċjenza kardijaka), diment li jkun hemm il-kundizzjonijiet emodinamiċi stabbli u f' kunsiderazzjoni tar-regolament preċedenti dwar it-test dwar lisinopril, il-MAH jitlob livell għoli ta' provi favur l-ACE-inibituri mogħtija fl-ewwel 24 siegħa wara l-infart mijokardiku (MI) akut fir-rakkomandazzjonijiet internazzjonali.

Is-CHMP, ikkunsidrata l-assenza ta' dejta ta' appoġġ tas-sustanza speċifika f' dan l-intervall ta' 24 siegħa ta' wara infart mijokardijaku (MI) akut, qabel fuq dan li ġej:

*“Wara 48 siegħa, wara infart mijokardijaku f' pazjent klinikament u emodinamikament stabbli, id-doża inizjali hija 2.5 mg darbtejn kuljum għal tlett ijiem. Jekk id-doża inizjali mhijiex tollerata għandha tingħata doża ta' 1.25 mg darbtejn kuljum għal jumejn qabel mad-doża tiżdied għal 2.5 mg u 5 mg darbtejn kuljum. Jekk id-doża ma tistax tiżdied għal 2.5 mg darbtejn kuljum, it-trattament għandu jiġi rtirat”*

(Ara l-SPC għal Titolazzjoni u doża ta' manteniment)

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Hemm kontraindikazzjonijiet preżenti f'wahda jew bosta SPCs lokali. Fil-qosor, is-sezzjoni tqala u treddigh għandha tiġi emendata f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet PhVWP dwar ACE-inibituri. Dan li ġej għandu jiżdied mal-kontraindikazzjoni:

*Ramipril ma għandux jintuża f'pazjenti bi stati ta' ipotensjoni jew emodinamikament mhux stabbli*  
Is-CHMP adotta l-kontraindikazzjoni li ġejja:

- *“Iperensittività għal ramipril, jew għal xi sustanzi oħra jew għal xi inibituri ACE oħrajn (ara sezzjoni 6.1)*
- *Storja ta' anġjoedema ereditarja jew idjopatika*
- *Trattament ekstrakorporali li jwasslu għall-kuntatt tad-demm ma' wcuħ iċċarġjati negattivament (ara sezzjoni 4.5)*
- *Stenożi bilaterali sinifikanti tal-arterja renali jew stenożi tal-arterja renali fl-unika kiljwa li taħdem -it-2 u t-3 trimestru tat-tqala (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.6)”*

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Is-CHMP adotta t-test li ġej sabiex jimplementa din is-sezzjoni:

- *“Indeboliment Renali: it-twissija għandha titwessa' biex tinkludi mhux biss trattament f'pazjenti b'indeboliment renali iżda r-riskju ta' indeboliment renali sussegwenti, fatturi ta' riskju u hteġa ta' twaqqif bikri.*
- *Agranuloċitożi: it-twissija għandha titwessa' biex tinkludi depressjoni tal-mudullun u effetti oħrajn fuq id-demm.*
- *Ipotensjoni u disfunzjoni renali wara infart mijokardijaku akut sehħew b'aktar frekwenza b'ramipril milli bi placebo fil-popolazzjoni fil-mira fl-istudju AIRE.*
- *Insuffiċjenza kardijaka wara MI ta' qasir żmien jew persistenti*
- *Sorveljanza tal-funzjoni renali*
- *Giet irrapportata sogħla bl-użu ta' inibituri ACE. Karatteristikament, is-sogħla mhijiex produttiva, persistenti u tghib hekk kif titwaqqaf it-terapija. Sogħla mqanqla minn inibituri ACE għandha titqies bhala parti mid-dijanjożi differenzjali ta' sogħla”.*

### 4.6 Tqala u Treddigh

Is-CHMP irrakkomanda kontraindikazzjoni biss għat-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala f'konformità mat-test tal-PhVWP fuq l-użu ta' AEC-inibituri fit-tqala. Madankollu, il-kumpanija kkuntestat din l-opinjoni u pproponiet kontraindikazzjoni matul it-tqala kollha, abbażi ta' dejta mir-reġistru ta' ramipril fit-tqala.

It-test aċċettat fil-PhVWP ta' din it-twissija la jinkorragġixxi u lanqas jipproponi l-użu ta' inibituri ACE waqt l-ewwel trimestru tat-tqala, bil-kuntrarju, la darba jinduna bit-tqala, it-tabib għandu jwaqqaf l-użu ta' inibituri ACE u jekk ikun hemm bżonn, jaqleb għal medicina oħra kontra l-ipertensjoni mill-iktar fis possibbli. Din il-bidla fit-test hija biex tassigura li ma tissuggerixxix abort artifiċjali immedjat, li mhuwiex iġġustifikat mill-esperjenzi kliniċi miġburin s'issa.

F'konklużjoni s-CHMP adotta test armonizzat konformi ma' dak tal-PhVWP dwar l-użu tal-ACE-inibituri fit-tqala. It-test adottat mis-CHMP huwa wieħed armonizzat abbażi tar-rakkomandazzjonijiet tal-PhVWP.

## **RAĠUNIJIET GHALL-EMENDAR TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, tikketta u fuljett ta' taghrif,

- is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, tikketti u fuljetti ta' taghrif proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġew ivvalutati abbażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u tad-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq, li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' taghrif tagħhom huma stipulati fl-Anness III għal Tritace u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

### **ANNESS III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 10 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 10 mg

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Kapsula iebsa

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

-Kura tal-ipertensjoni

- Prevenzjoni kardjovaskulari: tnaqqis fil-mortalità u morbidità kardjovaskulari f'pazjenti b':
  - o mard kardjovaskulari aterotrombotiku evidenti (passat mediku ta' mard tal-qalb koronarju jew attakk ta' puplesija jew mard vaskulari periferiku) jew
  - o dijabete b'għallinqas fattur wiehed ta' riskju kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1).

- Kura ta' mard renali:

- o bidu ta' nefropatija dijabetika glomerulari ddeterminata mill-presenza ta' mikroalbuminurja
- o nefropatija dijabetika glomerulari evidenti ddeterminata minn makroproteinurja f'pazjenti b'għallinqas fattur wiehed ta' riskju kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1),
- o nefropatija glomerulari evidenti li mhix ikkawżata mid-dijabete ddeterminata minn makroproteinurja  $\geq 3$  g/gurnata (ara sezzjoni 5.1).

- Kura ta' insuffiċjenza tal-qalb sintomatika

- Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku akut: tnaqqis fil-mortalità mill-fażi akuta ta' infart mijokardijaku f'pazjenti b'sinjali kliniċi ta' insuffiċjenza tal-qalb meta jinbada > 48 siegħa wara infart mijokardijaku akut.

## 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Hu rakkomandat li TRITACE jittiehed darba kuljum, fl-istess hin tal-ġurnata.

TRITACE jista' jittiehed qabel, ma' jew wara l-ikel peress li t-tehid tal-ikel ma jimmodifikax il-bijodisponibilità tiegħu (ara sezzjoni 5.2).

TRITACE irid jinbela' ma' xi likwidu. M'għandekx tomogħdu jew tfarrku.

### Adulti

#### Pazjenti taht kura bid-dijuretiċi

Wara li tinbada l-kura b'TRITACE tista' ssehh l-ipotensjoni; din tista' tigrigi iżjed f'pazjenti li fl-istess hin qed jiġu kkurati bid-dijuretiċi. Hija għalhekk irrakkomandata l-kawtela peress li dawn il-pazjenti jistgħu jkollhom tnaqqis ta' volum u/jew ta' melh.

Jekk ikun possibbli, id-dijuretiku għandu jitwaqqaf jumejn sa tlett ijiem qabel ma tinbada l-kura b'TRITACE (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti ipertensivi fejn ma twaqqafx id-dijuretiku, il-kura b'TRITACE għandha tinbada b'doża ta' 1.25 mg. Għandhom jiġu ċekkjati l-funzjoni renali u l-potassju fis-serum. Id-dożaġġ sussegwenti ta' TRITACE għandu jiġi aġġustat skont il-mira ta' pressjoni tad-demmi li trid tintlaħaq.

#### Ipertensjoni

Id-doża għandha tkun speċifika għal kull pazjent/a skont il-profil tiegħu/tagħha (ara sezzjoni 4.4) u kemm qiegħda taht kontroll il-pressjoni tad-demmi.

TRITACE jista' jintuża bħal monoterapija jew flimkien ma' klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali antiipertensivi.

#### Id-doża tal-bidu

TRITACE għandu jinbada b'mod gradwali u hu rakkomandat li d-doża inizjali tkun ta' 2.5 mg kuljum. Pazjenti b'sistema ta' renin-angjotensin-aldosterone attiva ħafna jistgħu jkollhom tnaqqis qawwi fil-pressjoni tad-demmi wara l-ewwel doża. F'dawn il-pazjenti hu rakkomandat li d-doża inizjali tkun ta' 1.25 mg u l-bidu tal-kura jsir taht superviżjoni medika (ara sezzjoni 4.4).

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Id-doża tista' tirdoppja f'intervall ta' ġimgħatejn sa erba' ġimgħat sakemm b'mod gradwali tintlaħaq il-mira tal-pressjoni tad-demmi mixtieqa.; l-oġhla doża ta' TRITACE li tista' tingħata hi ta' 10 mg kuljum. Normalment id-doża tingħata darba kuljum.

#### Prevenzjoni kardjovaskulari

##### Doża tal-bidu

Hu rakkomandat li d-doża inizjali ta' TRITACE tkun ta' 2.5 mg kuljum.

##### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Skont it-tollerabilità tal-pazjent għas-sustanza attiva, id-doża għandha tiżdied b'mod gradwali. Hu rakkomandat li d-doża tirdoppja wara ġimgħa jew ġimgħatejn ta' kura u wara ġimgħatejn sa tliet ġimgħat oħra – li tiżdied sad-doża mixtieqa ta' manteniment ta' 10 mg ta' TRITACE kuljum.

Ara wkoll id-dożaġġ tal-pazjenti taht kura bid-dijuretiċi aktar 'il fuq.

#### Kura tal-mard renali

##### F'pazjenti bid-dijabete u l-mikroalbuminurja

##### Doża tal-bidu

Hu rakkomandat li d-doża inizjali ta' TRITACE tkun ta' 1.25 mg kuljum.

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Skont it-tollerabilità tal-pazjent għas-sustanza attiva, id-doża tista' sussegwentement tiżdied. Id-doża ta' darba kuljum tista' tirdoppja għal 2.5 mg wara ġimghatejn u mbagħad hu rakkomandat titla' għal 5 mg wara ġimghatejn ohra.

#### F'pazjenti bid-dijabete u għallinqas riskju wieħed kardjovaskulari

##### Doża tal-bidu

Hu rakkomandat li d-doża inizjali ta' TRITACE tkun ta' 2.5 mg kuljum.

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Skont it-tollerabilità tal-pazjent għas-sustanza attiva, id-doża tista' sussegwentement tiżdied. Id-doża ta' darba kuljum tista' tirdoppja għal 5 mg TRITACE wara ġimgha jew ġimghatejn u mbagħad hu rakkomandat titla' għal 10 mg wara ġimghatejn jew tliet ġimghat ohra.

*F'pazjenti b'nefropatija li mhix ikkawżata mid-dijabete, iddeterminata minn makroproteinurja  $\geq 3$  g/gurnata .*

##### Doża tal-bidu

Hu rakkomandat li d-doża inizjali ta' TRITACE tkun ta' 1.25 mg kuljum.

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Skont it-tollerabilità tal-pazjent għas-sustanza attiva, id-doża tista' sussegwentement tiżdied. Id-doża ta' darba kuljum tista' tirdoppja għal 2.5 mg wara ġimghatejn u mbagħad hu rakkomandat titla' għal 5 mg wara ġimghatejn ohra.

#### Insuffiċjenza tal-qalb sintomatika

##### Doża tal-bidu

F'pazjenti stabbilizzati fuq kura diuretika, id-doża rakkomandata inizjali hi ta' 1.25 mg kuljum.

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Aġġustamenti f' TRITACE għandhom isiru billi d-doża tirdoppja kull ġimgha jew ġimghatejn sa doża massima ta' kuljum ta' 10 mg. Ikun ahjar jekk jingħata darbtejn kuljum.

#### Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku akut u b'insuffiċjenza tal-qalb

##### Doża tal-bidu

48 siegħa wara infart mijokardijaku f'pazjent klinikament u emodinamikament stabbli, id-doża tal-bidu hi ta' 2.5 mg darbtejn kuljum għal tlett ijiem. Jekk id-doża inizjali ta' 2.5 mg ma tkunx tollerata, għandha tingħata doża ta' 1.25 mg darbtejn kuljum għal jumejn qabel ma tiżdied għal 2.5 mg u 5 mg darbtejn kuljum. Jekk id-doża ma tistax tiżdied għal 2.5 mg darbtejn kuljum, il-kura għandha titwaqqaf.

Ara wkoll id-dożaġġ tal-pazjenti taht kura bid-dijuretiċi aktar 'il fuq.

#### Aġġustamenti u doża ta' manteniment

Id-doża ta' kuljum għandha sussegwentement tiżdied billi tirdoppja d-doża f'intervalli ta' bejn gurnata sa tlett ijiem sad-doża mixtieqa ta' manteniment ta' 5 mg darbtejn kuljum.

Fejn ikun possibbli d-doża ta' manteniment għandha titqassam f' darbtejn.

Jekk id-doża ma tistax tiżdied għal 2.5 mg darbtejn kuljum, il-kura għandha titwaqqaf. Għad m'hemmx biżżejjed esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb gravi (NYHA IV) eżattament wara infart mijokardijaku. Jekk tittiehed id-deċiżjoni li dawn il-pazjenti jiġu kkurati, hu rakkomandat li l-kura tinbeda b'doża ta' 1.25 mg kuljum u kull žieda fid-doża għandha tittiehed taht kawtela partikulari.

#### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Id-doża ta' kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali għandha tkun ibbażata fuq it-tnehhija tal-krejinina (ara sezzjoni 5.2):

- jekk it-tnehhija tal-krejinina hi ta'  $\geq 60$  ml/min, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża inizjali (2.5 mg/kuljum); id-doża massima ta' kuljum hi ta' 10 mg;
- jekk it-tnehhija tal-krejinina hi bejn 30-60 ml/min, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża inizjali (2.5 mg/kuljum); id-doża massima ta' kuljum hi ta' 5 mg;
- jekk it-tnehhija tal-krejinina hi bejn 10-30 ml/min, id-doża inizjali hi ta' 1.25 mg/kuljum u d-doża massima ta' kuljum hi ta' 5 mg;
- f'pazjenti ipertensivi bl-emodjalizi: ramipril jiġi daqsxejn dijallizzati; id-doża inizjali hi ta' 1.25 mg/kuljum u d-doża massima ta' kuljum hi ta' 5 mg; il-prodott mediċinali għandu jingħata f'tit sığħat wara li ssir l-emodjalizi.

#### *Pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2)*

F'pazjenti b'indeboliment epatiku, il-kura b'TRITACE għandha tinbeda biss taħt supervizjoni medika stretta u l-oġġla doż ta' kuljum hi ta' 2.5 mg TRITACE.

#### *Anzjani*

Fil-bidu tal-kura d-doži għandhom ikunu iżgħar u l-aġġustamenti fid-doži sussegwenti għandhom isiru b'mod iżjed gradwali minhabba l-possibiltà ikbar ta' effetti mhux mixtieqa speċjalment f'pazjenti debboli u anzjani ħafna. Għandha tiġi kkunsidrata doża inizjali mnaqqsa ta' 1.25 mg ramipril.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-użu ta' TRITACE fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena mhux rakkomandat peress li m'hemmx dejta biżżejjed dwar is-siġurtà u l-effikaċja.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal xi sustanzi mhux attivi jew għal xi inibitur ACE iehor (Enzima li Tikkonverti Anġjotensin) (ara sezzjoni 6.1).
- Passat mediku ta' anġjoedima (ereditarja, idjopatika jew minhabba anġjoedima preċedenti b'inibituri ACE jew AIIRAs)
- Trattamenti barra mill-ġisem li wasslu għal kuntatt tad-demem ma' superfiċji b'ċarġ elettriku negattiv (ara sezzjoni 4.5)
- Djuqija sinifikanti fiż-żewġ arterji renali jew djuqija fl-arterja renali fejn kilwa waħda biss qiegħda tiffunzjona
- It-tieni jew t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Ramipril m'għandux jintuża f'pazjenti ipotensivi jew li m'humiex f'stat emodinamikament stabbli..

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

Tqala: L-inibituri ACE bħal ramipril jew l-Antagonisti għar-Riċettur ta' Anġjotensin II (AIIRAs) m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm l-użu kontinwu bl-inibituri ACE / AIIRAs mhux ikkusnidrat essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jingħataw kuri antiipertensivi alternattivi li għandhom passat stabbilit ta' siġurtà għall-użu waqt it-tqala. Jekk tiġi dijanjostikata t-tqala, il-kura bl-inibituri ACE/AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk ikun hemm bżonn, tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

- *Pazjenti b'riskju partikulari għall-ipotensjoni*

- Pazjenti bis-sistema renin-anġjotensin-aldosterone attivata ħafna

Pazjenti bis-sistema renin-angjotensin-aldosterone attivata hafna, ghandhom riskju ta' tnaqqis kbir u ta' malajr fil-pessjoni tad-demmi u li l-funzjoni renali tmur għall-agħar minhabba l-inibizzjoni ACE, speċjalment meta inibitur ACE jew xi diuretiku mogħti fl-istess hin jingħta għall-ewwel darba jew meta tiżdied id-doża għall-ewwel darba. Għandha tkun mistennija attivazzjoni sinifikanti fis-sistema renin-angjotensin-aldosterone u tkun neċessarja superviżjoni medika li tinkludi monitoraġġ tal-pessjoni tad-demmi, per eżempju f':

- pazjenti b'ipertensjoni severa
- pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva ddekompensata
- pazjenti b'impediment fid-dhul u fil-hruġ tad-demmi mill-ventriku tax-xellug li b'mod emodinamiku jkun rilevanti (eż. djuqija tal-valvola aortika jew mitrali)
- pazjenti b'djuqija f'arterja renali waħda b'kilwa l-oħra li tiffunzjona
- pazjenti fejn jeżisti jew jista' jiżviluppa nuqqas ta' fluwidu jew melh (inkluzi pazjenti fuq d-diuretici)
- pazjenti b'cirrozi tal-fwied jew axxite
- pazjenti li se jagħmlu xi operazzjoni kbira jew waqt l-anesteżija b'sustanzi li jikkawża l-ipotensjoni

Normalment, qabel ma tinbeda l-kura, hu rakkomandat li tiġi rregolarizzata d-deidratazzjoni, l-ipovolimja u n-nuqqas ta' melh (madankollu, f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, trid toqgħod attent li b'din l-azzjoni korrettiva ma jkunx hemm ir-riskju li l-volum jiżdied iżżejjed).

*- Insuffiċjenza tal-qalb momentanja jew persistenti wara infart mijokardijaku*

Il-fażi inizjali tal-kura għandha bżonn ta' superviżjoni medika partikulari

#### ○ Pazjenti Anzjani

Ara sezzjoni 4.2

#### *Operazzjoni*

Fejn ikun possibbli, hu rakkomandat li l-kura bl-inibituri tal-enzima li tikkonverti angjotensin għandha titwaqqaf għurnata qabel l-operazzjoni.

#### Monitoraġġ tal-funzjoni renali

Il-funzjoni renali għandu jiġi valutata qabel u waqt il-kura u d-dożaġġ aġġustat speċjalment fl-ewwel gimħat ta' kura. Hemm bżonn ta' monitoraġġ bir-reqqa speċjalment f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Hemm riskju ta' indeboliment fil-funzjoni renali speċjalment f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew wara trapjant renali.

#### Angjoedima

L-angjoedima giet irrapportata f'pazjenti kkurati b'inibituri ACE inkluż ramipril (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' angjoedima, TRITACE għandu jitwaqqfu.

Terapija ta' emerġenza għandha tinbeda minnufih. Il-pazjent għandu jinżamm taht osservazzjoni għal mill-anqas 12 sa 24 siegħa u jithalla johroġ wara li s-sintomi ikun marru għal kollox.

Giet irrapportata angjoedima intestinali f'pazjenti kkurati b'inibituri ACE inkluż TRITACE (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti kellhom uġiġh addominali (bid-dardir jew rimettar jew mingħajr).

#### Reazzjonijiet anafilattiċi waqt it-tneħħija ta' sensitività

Il-possibiltà u s-severità ta' reazzjonijiet anafilattiċi u dawk li jixbhuhom għall-velenu tal-insetti u allergeni oħra jiżdiedu meta wiehed ikun qed jiehu l-inibituri ACE. Qabel it-tneħħija ta' sensitività għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju ta' TRITACE .

#### Iperkalimja

F'xi pazjenti kkurati b'inibituri ACE inkluż TRITACE kellhom l-iperkalimja. Pazjenti f'riskju li jiżviluppaw l-iperkalimja jinkludi dawk b'insuffiċjenza renali, età (> 70 sena), dijabete mellitus li mhix ikkontrollata jew dawk li qed jieħdu salts tal-potassju, diuretici li jzommu l-potassju u sustanzi attivi oħra li jżidu l-livell ta' potassju fil-plazma jew kundizzjonijiet bħal deidratazzjoni, ddekompensazzjoni kardijaka akuta, aċidożi metabolika. Jekk ikun ta' benefiċċju li dawn is-sustanzi

msemminj hawn fuq jintużaw fl-istess hin, hu rakkomandat li l-potassju fis-serum jiġi ċċekkjat b'mod regolari (ara sezzjoni 4.5).

#### Newtropinja/agranuloċitosi

Newtropinja/agranuloċitosi kif ukoll tromboċitopenja u anemija dehru b'mod rari hafna u tnaqqis fl-attività tal-mudullun ġie rrapportat ukoll. Hu rakkomandat li l-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-dejjem ikun iċċekkjat sabiex wiehed ikun jista' jinduna jekk hemmx xi lewkopinja. Ikun aħjar jekk fil-fażi inizjali tal-kura u f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali, daww li fl-istess hin għandhom mard fil-collagen (eż. lupus erythematosus jew skleroderma) u daww kollha kkurati b'prodotti mediċinali oħra li jistgħu jikkawża tibdil f'dak li għandu x'jaqsam mad-demm (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

#### Differenzi etniċi

L-inibituri ACE jikkawżaw rata oghla ta' anġjoedima f'pazjenti suwed mill f'pazjenti mhux suwed. Bħall-inibituri ACE l-oħra, ramipril jista' jkun inqas effettiv biex inaqqas il-pressjoni tad-demm f'nies suwed milli f'nies mhux suwed, probabilment għaliex f'popolazzjoni ipertensiva sewda hemm inċidenza oghla ta' ipertensjoni b'livell baxx ta' renin.

#### Soghla

Ġiet irrapportata s-soghla bl-użu tal-inibituri ACE. Karatteristika ta' dan il-grupp ta' mediċini, is-soghla hija niexfa, persistenti u tgħaddi wara li twaqqaf il-kura. Soghla kkawżata mill-inibituri ACE għandha tiġi kkunsidrata bħala parti mid-dijanjozi differenzjali tas-soghla.

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### L-ġhoti ta' kombinazzjonijiet flimkien huwa kontra-indikat

Trattamenti barra mill-ġisem li wasslu għal kuntatt tad-demm ma' superfiċji b'ċarġ elettriku negattiv bħad-dijalizi jew l-emofiltrazzjoni b'xi membrana 'high-flux' (eż. membrana tal-polyacrylnitril) u aferezi tal-lipoproteina b'densità baxxa b'dextran sulphate minhabba ż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet gravi li jixbhu daww anafilattici (ara sezzjoni 4.3). Jekk ikun hemm bżonn ta' din it-tip ta' kura, wiehed irid jaħseb biex juża' tip differenti ta' membrana għad-dijalizi jew juża' klassi differenti ta' sustanza antiipertensiva.

#### Prekawzjonijiet għall-użu

*Potassium salts, eparina, dijuretiċi li jżommu l-pottasium u sustanzi attivi oħra li jżidu l-plażma pottasium (inklużi antagonisti ta' Anġjotensin II, trimethoprim, tacrolimus, ciclosporin):* Tista' sseħħ l-iperkalimja; għalhekk ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ tajjeb tal-potassium fis-serum.

*Sustanzi antiipertensivi (eż. dijuretiċi) u sustanzi oħra li jistgħu jnaqqsu l-pressjoni tad-demm (eż. nitrati, antidipressivi triċikli, anestetici, teħid akkut tal-alkoħol, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Għandu jkun mistenni żieda fir-riskju ta' ipotensjoni (ara sezzjoni 4.2 għad-dijuretiċi).

*Simpatomimetici vasopressor u sustanzi oħra (eż. isoprotenerol, dobutamine, dopamine, epinephrine) li jistgħu jnaqqsu l-effett antiipertensiv ta' TRITACE:* Hu rakkomandat monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm

*Allopurinol, sustanzi li jbaxxu l-immunità, kortikosteroidi, procainamide, ċitostatici u sustanzi oħra li jistgħu jbidlu l-ġhadd taċ-ċelluli tad-demm:* Żieda fil-possibilità ta' reazzjonijiet ematoloġici (ara sezzjoni 4.4).

*Lithium salts :* It-tneħħija mill-ġisem ta' lithium tista' titnaqqas minhabba l-inibituri ACE u għalhekk tista' tiżdied it-tossicità mil-lithium. Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-livelli ta' lithium.

*Sustanzi antidijabetiċi inkluża l-insulina:* Jistgħu jsejnhu reazzjonijiet ipogliċemiċi. Hu rakkomandat monitoraġġ taz-zokkor fid-dem.

*Mediċini antiinfjammatorji li mhumex steroidi u acetylsalicylic acid:* Għandu jkun mistenni tnaqqis fl-effett antiipertensiv ta' TRITACE . Barra minn hekk, kura fl-istess ħin ta' inibituri ACE u NSAIDs jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' aggravar fil-funzjoni renali u għal zieda f'kalimja.

#### 4.6 Tqala u treddigh

TRITACE mhux rakkomandat waqt l-ewwel trimestru ta' tqala (ara sezzjoni 4.4) u kontra-indikat waqt it-tieni u t-tielet trimestru ta' tqala (ara sezzjoni 4.3).

Evidenza epidemjologika dwar ir-riskju ta' teratoġeniċità wara espożizzjoni għall-inibituri ACE waqt l-ewwel trimestru ta' tqala ma kinitx konklużiva; madankollu ma tistax tiġi eskluża zieda żgħira fir-riskju. Sakemm l-użu kontinwu tal-inibituri ACE mhux ikkusnidrat essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw li johorġu tqal għandhom jingħataw kuri antiipertensivi alternattivi li għandhom passat stabbilit ta' sigurtà għall-użu waqt it-tqala. Jekk tiġi dijanjostikata t-tqala, il-kura b' TRITACE għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk ikun hemm bżonn, tinbeda kura alternattiva. Espożizzjoni għat-terapija bl-inibituri ACE/ Antagonisti għar-Riċettur ta' AnġjotensinII waqt it-tieni u t-tielet trimestri ta' tqala hu magħruf li jikkawża fetotossicità umana (tnaqqis fil-funzjoni renali, nuqqas fl-ammont ta' fluwidu amnjotiku, dewmien fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità tat-tarbija tat-twelid (insuffiċjenza renali, ipotensjoni, iperkalimja). (Ara wkoll sezzjoni 5.3 'Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina'). Jekk isehh xi espożizzjoni għall-inibituri ACE mit-tieni trimester tat-tqala, hu rakkomandat li ssir ultrasownd tal-funzjoni renali u tal-kranju. Trabi ta' ommijiet li hadu l-inibituri ACE għandhom jiġu osservati mill-viċin għall-ipotensjoni oligurja u iperkalimja (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Peress li m'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' ramipril waqt it-treddigh (ara sezzjoni 5.2) ramipril mhux rakkomandat u jkun preferibbli kuri alternattivi b'passat stabbilit aħjar ta' sikurezza għal waqt it-treddigh speċjalment waqt it-treddigh ta' tarbija tat-twelid jew ta' tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xi effetti avversi (eż. sintomi ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-dem bħal l-isturdament) jistgħu jnaqqsu l-abbiltà tal-pazjenti li jikkonċentra u jirreagixxi u għalhekk ikunu ta' riskju f'sitwazzjonijiet fejn dawn l-abbiltajiet ikunu ta' importanza partikulari (eż. thaddem karożza jew magni).

Dan speċjalment jista' jiġri fil-bidu tal-kura jew meta tbiddel minn fuq preparazzjonijiet oħra. Hu rakkomandat li wara l-ewwel doża jew wara židiet sussegwenti fid-doża, m'għandekx issuq jew thaddem magni għal bosta sigħat.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-analiżi tas-sigurtà ta' ramipril jinkludi soġġla persistenti u reazzjonijiet minhabba l-ipotensjoni. Reazzjonijiet avversi serji jinkludu anġjoedima, iperkalimja, indeboliment renali jew epatiku, pankreatite, reazzjonijiet severi fil-ġilda u newtropinja/agranuloċitosi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi huma mfissra bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) ; Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); Rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)>

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

|                      | Komuni | Mhux komuni | Rari | Rari hafna | Mhux magħruf |
|----------------------|--------|-------------|------|------------|--------------|
| <u>Disturbi fil-</u> |        | Iskemija    |      |            |              |

|                                                       |                                                                                        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>qalb</u>                                           |                                                                                        | mijokardjali li tinkludi angina pectoris, jew infart mijokardijaku, takikardija, aritmja, palpitazzjonijiet, edima periferali |                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                         |
| Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika            |                                                                                        | Eosinofilja                                                                                                                   | Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (inkluż newtropinja jew agranuloċitozi, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits |  | Insuffiċjenza fil-funzjoni tal-mudullun, panċitopenja, anemija emolitika                                                                                |
| <u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>                   | Ugħiġ ta' ras, sturdament                                                              | Vertigo, parestizja, agewżja, disgewżja                                                                                       | tregħid, disturbi fil-bilanċ,                                                                                                                                                            |  | Iskemija ċerbrali li tinkludi puplesija iskemika u attakk iskemiku ta' qasir żmien, tnaqqis fl-abbiltajiet psikomotorji, sensazzjoni ta' ħruq, parosmja |
| <u>Disturbi fl-ghajnejn</u>                           |                                                                                        | Disturbi fil-viżta li tinkludi viżta mċajpra,                                                                                 | konguntivite                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                         |
| <u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u> |                                                                                        |                                                                                                                               | Diffikultà fis-smiġh, tinnitus                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                         |
| <u>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</u> | Soghla niexfa b'taġhrix fil-griżmejn, bronkite, sinusite, diffikultà biex tieġu n-nifs | Bronkospażmu li tinkludi l-aggravar tal-ażma, kongestjoni nażali                                                              |                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                         |
| <u>Disturbi gastro-intestinali</u>                    | Infjammazzjoni gastro-intestinali, disturbi diġestivi,                                 | Pankreatite (bl-inibituri ACE, b'mod                                                                                          | Glossite                                                                                                                                                                                 |  | Ulċeri fil-ħalq,                                                                                                                                        |

|                                                           |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            |                                |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | dwejjaq addominali, dispepsja, dijarea, dardir, rimettar | eċċezzjonali hafna ġew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali ), żieda fl-enzimi pankreatiċi, anġjoedima fl-intestin iż-żgħir uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome li tinkludi gastrite, stitikezza , ħalq xott          |                                                                            |                                |                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</u>          |                                                          | Indeboliment renali li tinkludi insuffiċjenza renali akuta, żieda fl-ammont tal-awrina, jiżdied l-ammont li diġa' kien hemm ta' proteina fl-awrina, żieda fl-ammont ta' urea fid-demm, żieda fl-ammont ta' krejatinina fid-demm |                                                                            |                                |                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</u> | Raxx b'mod partikulari makulopapulari                    | Anġjoedima: b'mod eċċezzjonali hafna, l-ostrużżjoni fil-pajp tan-nifs minħabba l-anġjoedima jista' jkollu riżultat fatali; prurite, iperidroži                                                                                  | Dermatite esfoljattiva, urtikarja, onikoloži (jinqala' d-difer minn postu) | Reazzjoni ta' fotosensittività | Nekroliżi epidermali tossika, sindrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigus, psorjasi li tmur għall-aġġar, dermatite psorjasiforme, pemfigojd jew eksantema liċenoidi jew enantema, alopeċja |
| <u>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</u> | Spazmi fil-muskoli, mijalgja                             | Artralġja                                                                                                                                                                                                                       |                                                                            |                                | ,                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Disturbi fil-metaboliżmu u</u>                         | Żieda fil-livell ta' potassju.                           | Anoreksija, tnaqqis fl-aptit                                                                                                                                                                                                    |                                                                            |                                | Tnaqqis fil-livell ta' sodju fid-demm                                                                                                                                                                 |

|                                                               |                                                                   |                                                                                             |                                             |  |                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>n-nutrizzjoni</u>                                          |                                                                   |                                                                                             |                                             |  | Glikosurja, alkaloži metabolika, ipoklorimja, ipomagnesimja, iperkalċimja, deidratazzjoni minħabba hydrochlorothiazide |
| <u>Disturbi vaskulari</u>                                     | Ipotensjoni, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi ortostatika, sinkope | Ħmura fil-wieċ                                                                              | Stenozi vaskulari, ipoperfuzjoni, vaskulite |  | Fenomeni ta' Raynaud,                                                                                                  |
| <u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u> | Ugħigh fis-sider, gheja,                                          | Deni                                                                                        | Astinja                                     |  |                                                                                                                        |
| <u>Disturbi fis-sistema immuni</u>                            |                                                                   |                                                                                             |                                             |  | Reazzjonijiet anafilattiċi jew li jixbhuhom, żieda fl-antikorpi antinukleari                                           |
| <u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>                       |                                                                   | Żieda fl-enzimi epatiċi u/jew żieda fil-bilirubin kongjugat                                 | Suffeġra kolestatika, dannu epatoċellulari  |  | Insuffiċjenza epatika akuta, epatite kolestatika jew ċitolitika (każijiet b'eżitu fatali kienu eċċezzjonali hafna)     |
| <u>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</u>          |                                                                   | Impotenza erettile għal żmien qasir, tnaqqis fil-libido,                                    |                                             |  | Gajnikomastja (żvilupp eċċessiv tas-sider fir-raġel)                                                                   |
| <u>Disturbi psikjatriċi</u>                                   |                                                                   | Thossok imdejjaq, ansjetà, nervożità, irrekwiżenza disturbi fl-irqad inkluż hedla ta' ngħas | Stat konfużjonarju                          |  | Disturbi fl-attenzjoni                                                                                                 |

#### 4.9 Doża eċċessiva

Sintomi assoċjati ma' doża eċċessiva ta' inibituri ACE jistgħu jinkludu vasodilatazzjoni periferali eċċessiva (b'ipotensjoni kbira, xokk), bradikardija, disturbi fl-elettroliti u insuffiċjenza renali. Il-pazjent għandu jiġi segwit sew u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. Mizuri rakkomandati jinkludu detossifikazzjoni primarja (lawaġ gastriku, l-ġhoti ta' assorbenti) u mizuri biex jerġgħu jgħibu lura l-istabbiltà emodinamika li jinkludu l-ġhoti ta' agonisti adrenerġiċi alfa 1 jew l-ġhoti ta' anġiotensin II (anġiotensinamid). L-omodijalizi ma tantx inehhi ramiprilat, il-metabolit attiv ta' ramipril, miċ-ċirkolazzjoni ġenerali.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri ACE, sempliċi, Kodiċi ATC: C09AA05

#### Mod ta' kif jahdem

Ramiprilat, il-metabolit attiv tal-prodrug ramipril jinibixxi l-enzima dipeptidylcarboxypeptidase I (sinonimi: enzima li tikkonverti angjotensin; kininase II). Fil-plażma u fit-tessuti, din l-enzima tikkatalizza l-konverżjoni ta' angjotensin I fil-vasoristrettatur attiv angjotensin II, kif ukoll tikkawża d-dekomponiment tal-vasodilatatur attiv bradykinin. Tnaqqis fil-produzzjoni ta' angjotensin II u l-inibizzjoni tad-dekomponiment ta' bradykinin iwasslu għal vasodilatazzjoni.

Peress li angjotensin II jistimula l-hruġ ta' aldosterone, ramiprilat jikkawża tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' aldosterone. Bħala medja, ir-rispons għall-inibitur ACE bħala monoterapija kienet inqas f'pazjenti suwed (Afro-Karibew) ipertensivi (hafna drabi popolazzjoni ipertensiva b'ammont baxx ta' renin) milli f'pazjenti li mhumiex suwed.

#### Effetti farmakodinamiċi

Karatteristiċi antiipertensivi:

L-ghoti ta' ramipril jikkawża tnaqqis kbir fir-reżistenza arterjali periferali. Normalment, ma jkunx hemm tibdil kbir fil-fluss tad-demmi fil-kliewi u fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. L-ghoti ta' ramipril f'pazjenti bil-ipertensjoni jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi kemm ta' dik meta tkun mimdud u kemm ta' meta tkun bil-wieqfa minghajr ma jkun hemm zieda kumpensatorja fir-rata tat-thabbat tal-qalb.

Wara t-tehdid b'mod orali, f'hafna mill-pazjenti, l-effett antiipertensiv wara doża wahda jibda jinhass wara siegħa jew sagħtejn. Wara doża wahda li tittiehed b'mod orali, il-massimu tal-effett normalment jintlahaq wara 3 sa 6 sigħat. L-effett antiipertensiv ta' doża wahda normalment idum għal 24 siegħa. Normalment, il-massimu tal-effett antiipertensiv ta' kura kontinwu jinhass wara 3 sa 4 ġimgħat. Ġie muri li f'kura għal tul ta' żmien ta' sentejn, l-effett antiipertensiv baqa' sostnut.

Twaqqif f'daqqa ta' ramipril ma rriżultax f'zieda eċċessiva u ta' malajr fil-pressjoni tad-demmi għal kif kienet qabel.

Insuffiċjenza tal-qalb:

Minbarra t-terapija konvenzjonali bid-dijuretiċi u jekk tkun trid il-glikosidi kardijaci, ġie muri li ramipril hu effettiv f'pazjenti b'kategoriji funzjonali II-IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York. Il-medicina kellha effetti ta' benefiċċju fuq l-emonimika kardijaka (tnaqqis fil-pressjoni meta jmtlew il-ventrikuli tax-xellug u tal-lemin, tnaqqis fir-reżistenza vaskulari totali periferika, zieda fil-volum ta' demmi li johroġ mill-qalb u titjib fl-indiċi kardijaku). Naqqset ukoll l-attivazzjoni newroendokrinika.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Prevenzjoni kardjovaskulari/protezzjoni tal-kliewi:

Sar studju ta' prevenzjoni kkontrollat bil-plaċebo (l-istudju HOPE), fejn ramipril ġie mizjud ma' terapija standard f'9,200 pazjent. Ġew inkluzi fl-istudju, pazjenti b'zieda fir-riskju ta' mard kardjovaskulari wara jew mard kardjovaskulari aterotrombotiku (passat mediku ta' mard koronarju tal-qalb, attakk ta' puplesija, jew mard vaskulari periferiku) jew dijabete mellitus b'għallinqas fattur ieħor ta' riskju (evidenza ta' mikroalbuminurja, ipertensjoni, livell għoli tat-total ta' kolesterol, livell baxx tal-lipoproteina tal-kolesterol b'densità għolja jew tipjip).

L-istudju wera li ramipril b'mod statistikament sinifikanti jnaqqas l-inċidenza ta' infart mijokardijaku, mewt minn kawżi kardjovaskulari u puplusija, wahidhom jew ikkombinati (avvenimenti primarji kkombinati).

### L-istudju HOPE : Ir-riżultati l-aktar importanti

|                                                             | Ramipril       | Plaċebo        | riskju relattiv<br>(95% intervall ta' kunfidenza) | p-value          |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------|------------------|
|                                                             | %              | %              |                                                   |                  |
| <b>Pazjenti kollha</b>                                      | <b>n=4,645</b> | <b>N=4,652</b> |                                                   |                  |
| Avvenimenti primarji kkombinati                             | <b>14.0</b>    | <b>17.8</b>    | <b>0.78 (0.70-0.86)</b>                           | <b>&lt;0.001</b> |
| <i>Infart mijokardijaku</i>                                 | <i>9.9</i>     | <i>12.3</i>    | <i>0.80 (0.70-0.90)</i>                           | <i>&lt;0.001</i> |
| <i>Mewt minn kawża kardjovaskulari</i>                      | <i>6.1</i>     | <i>8.1</i>     | <i>0.74 (0.64-0.87)</i>                           | <i>&lt;0.001</i> |
| <i>Attakk ta' puplesija</i>                                 | <i>3.4</i>     | <i>4.9</i>     | <i>0.68 (0.56-0.84)</i>                           | <i>&lt;0.001</i> |
| <b>Avvenimenti finali sekondarji</b>                        |                |                |                                                   |                  |
| <i>Mewt minn kull kawża</i>                                 | <i>10.4</i>    | <i>12.2</i>    | <i>0.84 (0.75-0.95)</i>                           | <i>0.005</i>     |
| <i>Bżonn ta' Vaskularizzazzjoni mill-gdid</i>               | <i>16.0</i>    | <i>18.3</i>    | <i>0.85 (0.77-0.94)</i>                           | <i>0.002</i>     |
| <i>Tehid fl-isptar minhabba angina li mhix stabbli</i>      | <i>12.1</i>    | <i>12.3</i>    | <i>0.98 (0.87-1.10)</i>                           | <i>NS</i>        |
| <i>Tehid fl-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb</i>      | <i>3.2</i>     | <i>3.5</i>     | <i>0.88 (0.70-1.10)</i>                           | <i>0.25</i>      |
| <i>Kumplikazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mad-dijabete</i> | <i>6.4</i>     | <i>7.6</i>     | <i>0.84 (0.72-0.98)</i>                           | <i>0.03</i>      |

L-istudju MICRO-HOPE, sottostudju ddeterminat minn qabel minn HOPE, investiga l-effett taż-zieda ta' 10 mg ta' ramipril mal-iskeda medika kurrenti kontra plaċebo f'3,577 pazjent li kellhom għallinqas  $\geq 55$  sena (bla ebda limitu massimu ta' età), bil-parti l-kbira bid-dijabete tat-tip 2 (u għallinqas riskju kardjovaskulari iehor), normotensivi jew ipertensivi. L-analiżi primarja wriet li 117 –il partiċipant (6.5%) fuq ramipril u 149 partiċipant (8.4 %) fuq plaċebo żviluppaw nefropatija evidenti li tikkorrispondi għal RRR ta' 24 % CI [3-40],  $p = 0.027$ . L-istudju REIN, studju arbitrarju, magħmul f'hafna ċentri, ikkontrollat bil-plaċebo, b'grupp parallel double-blind, bl-għan li janalizza l-effett ta' kura b'ramipril fuq ir-rata ta' tnaqqis fil-funzjoni glomerulari (GFR) f'352 pazjent normotensiv jew ipertensiv (18-70 sena) li jbatu minn proteinurja hafifa (jiġifieri medja ta' tnehhija ta' proteina urinarja  $> 1$  u  $< 3$  g/24 siegħa) jew gravi ( $\geq 3$  g/24 siegħa) minhabba nefropatija kronika li mhix kawża tad-dijabete. Dan iż-żewġ popolazzjonijiet partikulari kienu mqassma f'saffi b'mod prospettiv.

L-aktar analiżi importanti tal-pazjenti bl-aktar proteinurja gravi (saff li twaqqaf hesrem qabel it-tmiem minhabba benefiċċju fil-grupp ta' ramipril) uriet li r-rata medja ta' tnaqqis fil-GFR kull xahar kien inqas b'ramipril milli bil-plaċebo; -0.54 (0.66) vs. -0.88 (1.03) ml/min/xahar,  $p = 0.038$ . Għalhekk id-differenza bejn il-gruppi kien ta' 0.34 [0.03-0.65] kull xahar, u madwar 4 ml/min/sena; 23.1 % tal-pazjenti tal-grupp ta' ramipril laħqu l-avveniment finali sekondarju kkombinat ta' rdoppjar tal-konċentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum mill-linja bażi u/jew l-aħħar stadju tal-mard renali (ESRD) (bżonn ta' dijalizi jew trapjant renali) vs. 45.5 % fil-grupp tal-plaċebo ( $p=0.02$ ).

#### Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku akut

L-istudju AIRE kien jinkludi iżjed minn 2,000 pazjent b'sinjali kliniċi momentanji/persistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb wara infart mijokardijaku dokumentat. Il-kura b'ramipril nbda 3 sa 10 ijiem wara l-infart mijokardijaku akut. L-istudju wera li wara medja ta' 15-il xahar għat-tieni vizta għand l-ispeċjalista, il-mortalità fil-pazjenti kkurati b'ramipril kienet ta' 16.9 % u f'dawk ikkurati bil-plaċebo ta' 22.6 %. Dan ifisser tnaqqis assolut fil-mortalità ta' 5.7 % u tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 27 % (95 % CI [11-40 %]).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Farmakokinetika u Metabolizmu

### Assorbiment

Wara t-tehid b'mod orali, ramipril jiġi assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali; l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ramipril jinlahqu fi żmien siegħa. Skont l-ammont irkuprat mill-awrina, it-total li jiġi assorbit hu mill-inqas 56 % u mhuwiex affettwat b'mod sinifikanti mill-presenza tal-ikel fil-passaġġ gastrointestinali. Il-bijodisponibilità tal-metabolit attiv ramiprilat wara t-tehid b'mod orali ta' 2.5 mg u ta' 5 mg hu ta' 45 %.

L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ramiprilat, l-uniku metabolit attiv ta' ramipril, jintlahqu bejn sagħtejn u erba' sigħat wara t-tehid ta' ramipril. Wara dożaġġ ta' darba kuljum bid-dożi tas-soltu ta' ramipril, il-konċentrazzjonijiet fissi ta' ramiprilat fil-plażma jintlahqu mar-raba' ġurnata ta' kura.

### Distribuzzjoni

L-irbit ta' ramipril mal-proteini fis-serum hu ta' madwar 73 % u dak ta' ramiprilat ta' madwar 56 %.

### Metabolizmu

Ramipril jiġi kważi metabolizzat għal kollox f'ramiprilat, u fl-ester diketopiperazine, fl-aċidu diketopiperazine u fil-glukuronidi ta' ramipril u ramiprilat.

### Eliminazzjoni

It-tnehhija tal-metaboliti huwa primarjament renali.

Il-konċentrazzjonijiet ta' ramiprilat fil-plażma jonqsu b'mod polifażiku. F'konċentrazzjonijiet baxxi hafna fil-plażma, ramiprilat, minhabba l-irbit qawwi u saturabbli ma' ACE u d-dissoċjazzjoni ta' bilmod minn mal-enzima, għandu fażi mtawla ta' eliminazzjoni terminali. Wara dożi multipli ta' ramipril darba kuljum, il-*half-life* effettiv tal-konċentrazzjonijiet ta' ramiprilat kien ta' 13-17-il siegħa għad-dożi ta' 5-10 mg u itwal għad-dożi iżgħar ta' 1.25-2.5 mg. Din id-differenza hija minhabba l-kapaċità ta' saturazzjoni tal-enzima biex tintrabat ma' ramiprilat. Ma nstabux traċċi ta' ramipril jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tal-omm wara doża wahda li ttiehdet b'mod orali. Madankollu, l-effett ta' dożi multipli mhux magħruf.

Pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2)

It-tnehhija renali ta' ramiprilat hija mnaqqsa f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali u t-tnehhija renali ta' ramiprilat hija relatata proporzjonalment mat-tnehhija tal-kreċċinina. Dan jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma li jonqsu aktar bilmod meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2)

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-metabolizmu ta' ramipril għal ramiprilat ġie mtawwal minhabba t-tnaqqis fl-attività tal-esterases epatiċi u l-livelli ta' ramipril fil-plażma ta' dawn il-pazjenti żdiedu. Madankollu, l-oghla konċentrazzjonijiet ta' ramiprilat f'dawn il-pazjenti mhumex differenti minn dawk li nsibu f'pazjenti b'funzjoni epatika normali.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Instab li l-ghoti orali ta' ramipril m'għandu ebda tossiċità akuta fl-annimali gerriema u l-klieb. Studji fejn l-ghoti mill-halq kien kroniku ġew magħmula fil-firien, klieb u xadini. Fit-tliet speċi instabu indikazzjonijiet ta' ċaqliq fl-elettroliti fil-plażma u tibdil fil-komponenti tad-demem. Bħala riżultat tal-effett farmakodinamiku ta' ramipril, ġie nnotat tkabbir sew fl-apparat ġukstoglomerulari fil-kelb u fix-xadina minn dożi ta' kuljum ta' 250 mg/kg/kuljum. Il-firien, klieb u xadini ttoleraw mingħajr effetti ħżiena dożi ta' kuljum ta' 2, 2.5 u 8 mg/kg/ġurnata rispettivament.

Studji tossikoloġiċi fuq is-sistema riproduttiva fil-far, fil-fenek u fix-xadina ma wrew ebda karatteristika teratoġenika.

Ma kienx hemm indeboliment fil-fertilità kemm fil-firien irġiel u kemm fil-firien nisa.

L-ghoti ta' ramipril f'dożi ta' 50 mg/kg ta' piż tal-ġisem jew iżjed lill-firien nisa waqt il-perijodu fetali jew ta' treddigh irriżulta f'dannu renali irriversibbli (dilatazzjoni tal-pelvis renali) fil-frieh.

Testijiet estensivi ta' mutageniċità bl-użu ta' bosta sistemi ta' testijiet ma ta ebda indikazzjoni li ramipril għandu karatteristiċi mutageniċi jew genetossiċi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema <u għal immaniġġar iehor>**

Kull fdal tal-prodott li ma jiġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

[Isem u indirizz]

{telefon}

{fax}

{e-mail}

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Biex timentela mill-pajjiż partikolari]

**TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 10 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 10 mg

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

ramipril

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

Kapsula iebsa

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

## **6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

[- Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax} {e-mail}

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[- Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[- Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[- Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[- Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI</b> |
|---------------------------------------|

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 10 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 10 mg

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

ramipril

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem}

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>3. DATA TA' META JISKADI</b> |
|---------------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

**FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) pilloli ta' 10 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 1.25 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 2.5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 5 mg

TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu (Ara Anness I) kapsuli ibsin ta' 10 mg

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ramipril

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu TRITACE u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu TRITACE
3. Kif għandek tiehu TRITACE
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen TRITACE
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHU TRITACE U GħALXIEX JINTUŻA

TRITACE fih medicina li tissejjaħ ramipril. Din tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejjaħ inibituri ta' ACE (Inibituri ta' l-Enzima li Tikkonverti Angiotensin).

TRITACE jahdem billi:

- Inaqas il-produzzjoni mill-ġisem ta' sustanzi li jistgħu jgħollulek il-pessjoni
- Jirrilassa u jwessa' l-kanali tad-demm
- Jiffaċilita l-ippumpjar tad-demm mill-qalb madwar ġismek kollu.

TRITACE jista' jintuża:

- Biex jikkura l-pessjoni għolja (ipertensjoni)
- Biex inaqqaslek ir-riskju li jkollok attakk tal-qalb jew puplesja
- Biex inaqqas ir-riskju jew jittardja l-iggravar ta' problemi tal-kliwi (għandek jew m'għandekx id-dijabete)
- Biex jikkuralek qalbek meta ma tkunx tista' tippompja bizzejjed demm għall-bqija ta' ġismek (insuffiċjenza tal-qalb)
- Bħala kura wara attakk tal-qalb (infart mijokardijaku) ikkumplikat b'insuffiċjenza tal-qalb.

## 2. QABEL MA TIEHU TRITACE

### Tieħux TRITACE :

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal ramipril għal xi mediċini ohra li huma inibituri ta' ACE jew għal xi sustanzi ta' TRITACE mnizzla f'Sezzjoni 6  
Is-sinjali ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu raxx, problemi biex tibla' jew tiehu n-nifs, nefha f'xufftejk, f'wiċċek, f'grizmejk jew f'islenek
- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) Jekk qatt xi darba kellek reazzjoni allergika serja msejha "anġjoedima". Is-sinjali jinkludu ħakk, urtikarja, marki ħomor fl-idejn, saqajn u grizmejn, nefha tal-grizmejn u l-ilsien, nefha madwar l-għajnejn u x-xufftejn, diffikultà biex tiehu nifs u tibla'
- Jekk qiegħed/qegħda tagħmel dijaliżi jew xi tip ieħor ta' filtrazzjoni tad-demm. Skont il-magna li qed tintuża, TRITACE u jista' ma jkunx adattat għalik
- Jekk għandek problemi tal-kliwi fejn il-provvista tad-demm għall-kliwi hija mnaqqsa (stenosi ta' l-arterja renali)
- Waqt l-aħħar 6 xhur ta' tqala (ara is-sezzjoni hawn taħt "Tqala u treddigh")
- Jekk il-pessjoni tad-demm tiegħek hija baxxa b'mod mhux normali jew instabbli. It-tabib tiegħek irid jagħmel din il-valutazzjoni.

Tieħux TRITACE jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu TRITACE

### Oqghod attent hafna b'TRITACE

Ikkonsulta mat-tabib jew spizjar tiegħek qabel ma tiehu l-mediċina tiegħek:

- Jekk għandek problemi tal-qalb, fwied jew kliwi
- Jekk tlift ammont kbir ta' melħ tal-gisem jew fluwidi (għax kont ma tiflaħx (tirrimetti), kellek id-dijarea, għereqt aktar mis-soltu, qiegħed/qegħda fuq dieta bi ffit melħ, qiegħed/qegħda tiehu diuretici (pilloli ta' l-ilma) għal żmien twil jew kellek dijaliżi)
- Jekk ser tiehu kura biex tnaqqas allergija għal tingiz tan-naħal jew żunżan (tnehhija ta' sensitività)
- Jekk ser tirċievi anestezija minhabba operazzjoni jew proċedura dentali. Ġurnata qabel jista' jkollok bżonn twaqqaf il-kura b'TRITACE; staqsi t-tabib għal parir.
- Jekk għandek ammonti kbar ta' potassium fid-demm (muri fir-riżultati tat-testijiet tad-demm)
- Jekk għandek mard vaskulari ta' collagen bħal skleroderma jew lupus eritematosu sistemiku.
- Għandek tgħid lit-tabib jekk taħseb li inti (jew li tista' ssir) tqila. TRITACE mhux rakkomandat fl-ewwel tliet xhur ta' tqala u jista' jikkawża ħsara serji lit-tarbija tiegħek wara tliet xhur ta' tqala (ara s-sezzjoni hawn taħt "Tqala u treddigh").

### *Tfal*

TRITACE mhux rakkomandat fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena għax il-mediċina qatt ma ntuzat f'dawn il-gruppi ta' etajiet.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew għandek xi dubju), kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu TRITACE .

### Meta tiehu TRITACE ma' mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed/qegħda tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta (inkluzi mediċini mill-ħxejjex). Dan għaliex TRITACE jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini ohra. Barra minn hekk, xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem TRITACE .

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qegħda tiehu xi mediċini minn dawn li ġejjin.

B'dawn TRITACE jista' jaħdem inqas :

- Mediċini li jintużaw biex itaffu l-uġiħ u l-infjammazzjoni (eż. Mediċini Anti-infjammatorji Mhux Steroidi (NSAIDs) bħal ibuprofen jew indometacin u aspirina)

- Mediċini li jintużaw għall-kura tal-pressjoni baxxa, xokk, insuffiċjenza kardijaka, aźma jew allergiji bħal ephedrine, noradrenaline jew adrenaline. It-tabib tiegħek ikollu bżonn jiċċekkja l-pressjoni tad-demem tiegħek.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qegħda tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin. Jistgħu jżiedu l-probabbiltà li jseħħu effetti sekondarji jekk teħodhom ma' TRITACE :

- Mediċini li jintużaw biex itaffu l-uġiħ u l-infjammazzjoni (eż. Mediċini Anti-infjammatorji Mhux Sterojdi (NSAIDs) bħal ibuprofen jew indometacin u aspirina)
- Mediċini għall-kanser (kimoterapija)
- Mediċini li jwaqqfu r-riġettar ta' organi ttrapjantati bħal ciclosporin
- Dijuretiċi (pilloli ta' l-ilma) bħal furosemide
- Mediċini li jistgħu jżidu l-ammont ta' potassium fid-demem tiegħek bħal spironolactone, triamterene, amiloride, melħ ta' potassium u eparina (għat-traqqiq tad-demem)
- Mediċini sterojdi għall-infjammazzjoni bħal prednisolone
- Allopurinol (jintuża biex ibaxxi l-aċidu uriku fid-demem tiegħek)
- Procainamide (għal problemi fir-ritmu tal-qalb).

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qegħda tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin. Dawn jistgħu jiġu affettwati minn TRITACE :

- Mediċini għad-dijabete bħall-insulina u mediċini orali li jbaħxu glucose. TRITACE jista' jbaħxilek iz-zokkor fid-demem. Iċċekkja b'attenzjoni z-zokkor fid-demem waqt li tkun qiegħed/qegħda tieħu TRITACE
- Lithium (għal problemi ta' saħħa mentali). TRITACE jista' jżid l-ammont ta' lithium fid-demem tiegħek. L-ammont ta' lithium irid jiġi ċċekkjat b'attenzjoni mit-tabib tiegħek.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew għandek xi dubju), kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu TRITACE .

#### **Meta tieħu TRITACE ma' l-ikel u max-xorb**

- Ix-xorb alkoholiku ma TRITACE jista' jagħmlek sturdut. Jekk trid tkun taf kemm tista' tixrob waqt li tkun qiegħed/qegħda tieħu TRITACE , kellek lit-tabib tiegħek billi mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-pressjoni tad-demem u l-alkohol jistgħu jkollhom effetti miżjudi.
- TRITACE jista' jittieħed ma' l-ikel jew le.

#### **Tqala u treddiġh**

Trid tghid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li inti (jew li tista' ssir) tqila.

M'għandekx tieħu TRITACE fl-ewwel 12-il ġimgħa ta' tqala u m'għandekx tieħdu wara t-tlettax-il ġimgħa għax l-użu tiegħu waqt it-tqala jista' jkun ta' periklu għat-tarbija.

Jekk issir tqila waqt li qeda tieħu TRITACE għid lit-tabib tiegħek minnufih. Għandek taqleb għal kura alternattiva aktar adattata qabel ma tippjana li toħroġ tqila.

M'għandekx tieħu TRITACE jekk qeda tredda'.

Qabel ma tieħu xi mediċina staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar għal parir.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' thossok sturdut waqt li tkun qed tieħu TRITACE . Dan huwa aktar probabbli meta tibda tieħu TRITACE jew tibda tieħu doza akbar. Jekk dan isehh, issuqx jew tagħmilx użu minn għodda jew thaddem magni.

### **3. KIF GHANDEK TIEHU TRITACE**

Dejjem ghandek tiehu TRITACE skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Meta tiehu din il-medicina**

- Hu din il-medicina mill-halq fl-istess hin kuljum.
- Ibla' l-pilloli/kapsuli shah ma' xi likwidu.
- Tfarrakx u tomogħdx il-pilloli/kapsuli.

#### **Kemm ghandek tiehu**

##### *Kura tal-pessjoni għolja*

- Normalment id-doża tal-bidu hija 1.25 mg jew 2.5 mg darba kuljum.
- It-tabib tieghek jaġġusta l-ammont li tiehu sakemm il-pessjoni tiġi kkontrollata.
- Id-doża massima hija 10 mg darba kuljum.
- Jekk diġà qiegħed/qegħda tiehu dijuretiċi (pilloli ta' l-ilma), it-tabib jista' jwaqqaflek jew inaqaslek l-ammont tad-dijuretiku li qed tiehu qabel ma tibda l-kura b' <TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu>.

##### *Biex jitnaqqaslek ir-riskju ta' attakk tal-qalb jew puplesija*

- Normalment id-doża tal-bidu hija 2.5 mg darba kuljum.
- It-tabib tieghek imbagħad jista' jiddeċiedi li jzidlek l-ammont li tiehu.
- Normalment id-doża hija 10 mg kuljum.

##### *Kura biex jitnaqqas jew jittardja l-iggravar ta' problemi tal-kliwi*

- Tista' tinbeda b'doża ta' 1.25 mg jew 2.5 mg darba kuljum.
- It-tabib tieghek jaġġusta l-ammont li tiehu.
- Normalment id-doża hija 5 mg jew 10 mg kuljum.

##### *Kura ta' insuffiċjenza tal-qalb*

- Normalment id-doża tal-bidu hija 1.25 mg darba kuljum.
- It-tabib tieghek jaġġusta l-ammont li tiehu.
- Id-doża massima hija 10 mg kuljum. Huwa ppreferut li jinghata darbtejn kuljum.

##### *Kura wara li kellek attakk tal-qalb*

- Normalment id-doża tal-bidu hija 1.25 mg darba kuljum sa 2.5 mg darbtejn kuljum.
- It-tabib tieghek jaġġusta l-ammont li tiehu.
- Normalment id-doża hija 10 mg kuljum. Huwa ppreferut li jinghata darbtejn kuljum.

##### *Anzjani*

It-tabib tieghek inaqaslek id-doża tal-bidu u jaġġustalek il-kura aktar bil-mod.

#### **Jekk tiehu TRITACE aktar milli suppost**

Għid lil tabib jew mur fl-eqreb emerġenza mill-ewwel. Issuqx sa l-isptar, għid lil xi hadd iehor biex jiehdok jew ċempel lill-ambulanza. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek. Dan sabiex it-tabib ikun jaf x'hadt.

#### **Jekk tinsa tiehu TRITACE**

- Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża tas-soltu meta jkun jerga' jmissek.
- Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola/kapsula li nsejt tiehu.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina oħra, TRITACE jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. **Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, waqqaf TRITACE u ara tabib mill-ewwel – jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:**

- Nefha tal-wiċċ, xufftejn jew griżmejn li tikkawżalek diffikultà biex tibla' jew tiehu nifs, kif ukoll hakk u raxxijiet. Dan jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergika serja għal <TRITACE u ismijiet assoċjati miegħu>
- Reazzjonijiet tal-ġilda serji fosthom raxx, ulċeri f'halqek, iggravar ta' mard tal-ġilda diġà eżistenti, ħmura, bżieċaq jew stakkar tal-ġilda (bħal sindromu ta' Stevens-Johnsons, nekrolizi tossika tal-ġilda jew eritema multiforma).

#### **Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza:**

- Rata mgħaġġla tal-qalb, tahbit tal-qalb irregolari jew qawwi (palpitazzjonijiet), uġiġ fis-sider, rassa f'sidrek jew problemi aktar serji fosthom attakk tal-qalb jew puplesija
- Qtuġ ta' nifs jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-pulmun
- Titbengel malajr, tinfasad għat-tul aktar mis-soltu, xi sinjal ta' fsada (eż. fsada mill-ħanek), tbajja' vjola li johorġu fil-ġilda jew tiehu infezzjonijiet aktar faċilment mis-soltu, griżmejk juġġħuk u deni, thossok għajjen, debboli, sturdut jew ikollok ġilda pallida. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fid-demm jew mudullun
- Uġiġ qawwi fl-istonku li jista' jinfirx għal daharek. Dan jista' jkun sinjal ta' pankreatite (infjammazzjoni tal-pankreas).
- Deni, tkexkix, gheja, telf ta' aptit, uġiġ fl-istonku, tqalligh, sfura fil-ġilda jew għajnejk (suffejra). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-fwied bħall-epatite (infjammazzjoni tal-fwied) jew ħsara fil-fwied.

#### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin jiggravaw jew idumu aktar minn fit jiem.

#### **Komuni** (jaffettwa anqas minn 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġ ta' ras jew thossok għajjen
- Thossok sturdut. Dan huwa aktar probabbli meta tibda tiehu TRITACE jew tibda tiehu doża akbar
- Ħass ħazin, ipotensjoni (pressjoni baxxa mhux normali), speċjalment meta tqum bil-wieqfa jew tqum bil-qieghda f'salt
- Sogħla vojta xotta, infjammazzjoni tas-sinus (sinozite) jew bronkite, qtuġ ta' nifs
- Uġiġ fl-istonku jew fl-imsaren, dijarea, indigestjoni, tqalligh jew rimettar
- Raxx fil-ġilda b'ġilda mtalla' jew le
- Uġiġ fis-sider
- Bughawwieġ jew uġiġ fil-muskoli
- Testijiet tad-demm li juru ammonti ta' potassju aktar mis-soltu fid-demm tiegħek.

#### **Mhux komuni** (jaffettwa anqas minn 1 minn kull 100 persuna)

- Problemi tal-bilanċ (vertiġini)
- Hakk u sensazzjonijiet fil-ġilda mhux tas-soltu bħal titrix, tnefnim, tingiż, ħruq jew tkexkix fil-ġilda (parastezija)
- Telf jew bidla fit-togħma ta' xi affarijiet
- Problemi ta' rqad
- Thossok imdejjaq, ansjuż, aktar nervuż mis-soltu u bla sabar
- Imnieħrek miżdud, diffikultà biex tiehu nifs jew iggravar ta' aźma
- Nefha fl-imsaren imsejha "anġjoedima intestinali" li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġ addominali, rimettar u dijarea
- Ħruq ta' stonku, stitikezza jew ħalq xott
- Tagħmel l-ilma (awrina) aktar mis-soltu f'gurnata
- Tegħreq aktar mis-soltu
- Telf jew nuqqas ta' aptit (anoressija)
- Tahbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari Dirghajn u saqajn minfuhin. Jista' jkun sinjal li gismek qieghed iżomm aktar ilma mis-soltu

- Fawra
- Vista mċajpra
- Uġiġh fil-ġogi
- Deni
- Inabbilità sesswali fl-irġiel, nuqqas ta' ħajra sesswali fl-irġiel jew nisa
- Numru oghla ta' tip ta' ċelluli tad-demmm bojod (eosinofilja) jinstab f'test tad-demmm
- Testijiet tad-demmm li juru tibdil fil-mod ta' kif jaħdmu il-fwied, il-pankreas jew il-kliewi tiegħek.

**Rari** (jaffettwa anqas minn 1 minn kul 1,000 persuna)

- Thossok imħawwad jew mhux sod fuq saqajk
- Ilsien aħmar u minfuh
- Tfarfir jew tqaxxir tal-ġilda gravi, raxx bil-ħakk u bil-boċoċ
- Problemi tad-dwiefer (eż. difer li jinhall jew jinqala' mill-qieġh)
- Raxx fil-ġilda jew tbenġil
- Tbarbar fil-ġilda u estremitajiet keshin
- Għajnejn ħomor, jikluk, minfuhin jew idemmgħu
- Problemi ta' smiġh u żarżir f'widnejk
- Thossok debboli
- Testijiet tad-demmm li juru tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor, ċelluli tad-demmm bojod jew plejtlits jew fl-ammont ta' emoglobina.

**Rari ħafna** (jaffettwa anqas minn 1 minn kull 10,000 persuna)

- Tkun sensitiv għax-xemx aktar mis-soltu.

#### **Effetti sekondarji ohra rrapportati:**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin jiggravaw jew idumu aktar minn ftit jiem.

- Diffikultà biex tikkonċentra
- Ħalq minfuh
- Testijiet tad-demmm juru ftit wisq ċelluli tad-demmm fid-demmm tiegħek
- Testijiet tad-demmm juru anqas sodium mis-soltu fid-demmm tiegħek
- Swaba' ta' l-idejn u tas-saqajn jibdlu l-kulur meta thoss il-bard u jnemmu jew juġġhu meta thossok shun (fenomenu ta' Raynaud)
- Jikber is-sider fl-irġiel
- Tirreagixxi aktar bil-mod jew b'mod batut
- Sensazzjoni ta' hruq
- Bidla f'kif jinxtammu l-affarijiet
- Jaqagħlek xagħrek.

Jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **5. KIF TAĦŻEN TRITACE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **6. AKTAR TAGHRIF**

### **X'fih TRITACE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **Id-Dehra ta' TRITACE u l-kontenuti tal-pakkett**

Pilloli, kapsuli iebsin

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

### **Dan il-prodott medikinali huwa awtorizzat fl-istati membri ta' l-EEA b'dawn l-ismijiet :**

L-Awstrija:

Tritace 1.25 mg Tabletten, Tritace 2.5 mg Tabletten, Tritace 5 mg Tabletten, Tritace 10 mg Tabletten  
Hypren 1.25 mg Kapseln, Hypren 2.5 mg Kapseln, Hypren 5 mg Kapseln,  
Hypren 10 mg Tabletten

Il-Belġju:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln  
Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Il-Bulgarija:

Tritace 2.5 mg таблетки, Tritace 5 mg таблетки, Tritace 10 mg таблетки

Ċipru:

Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία, Triatec 10 mg δισκία

Ir-Repubblika Ċeka:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety  
Ramipril Winthrop 1.25 mg tobolky, Ramipril Winthrop 2.5 mg tobolky, Ramipril Winthrop 5 mg  
tobolky,

Id-Danimarka:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter,  
Triatec 10 mg kapsler

L-Estonja :

Cardace 2.5 mg tabletid, Cardace 5 mg tabletid, Cardace 10 mg tabletid

Il-Finlandja:

Cardace 1.25 mg tabletit, Cardace 2.5 mg tabletit, Cardace 5 mg tabletit, Cardace 10 mg tabletit,  
Cardace 10 mg kapselit  
Ramipril Medgenerics 1.25 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 2.5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics  
5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 10 mg tabletit

Franza:

Triatec 1.25 mg comprimés, Triatec 2.5 mg comprimés, Triatec 5 mg comprimés, Triatec 10 mg  
comprimés  
Triateckit 2.5 mg comprimés, Triateckit 5 mg comprimés, Triateckit 10 mg comprimés  
Ramikit 2.5 mg comprimés, Ramikit 5 mg comprimés, Ramikit 10 mg comprimés  
Triatec faible 1.25 mg gélules

Triatec 2.5 mg gélules, Triatec 5 mg gélules  
Ramipril Winthrop 1.25 mg comprimés, Ramipril Winthrop 2.5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 10 mg comprimés

Il-Germanja:

Delix 2.5 mg Tabletten, Delix 5 mg Tabletten, Delix 10 mg Tabletten  
Delix Protect Startset  
Ramilich 2.5 mg Tabletten, Ramilich 5 mg Tabletten, Ramilich 10 mg Tabletten  
Ramilich Startset  
Delix 1.25 mg Tabletten,  
Delix 1.25 mg Kapseln, Delix 2.5 mg Kapseln, Delix 5 mg Kapseln, Delix 10 mg Kapseln  
Vesdil 1.25 mg Kapseln, Vesdil 2.5 mg Kapseln, Vesdil 5 mg Kapseln,  
Vesdil 1.25 mg Tabletten, Vesdil 2.5 mg Tabletten  
Vesdil N 2.5 mg Tabletten, Vesdil N 5 mg Tabletten  
Vedil 5 mg Tabletten  
Vesdil Protect 10 mg Tabletten

Il-Greċja:

Triatec 1.25 mg δισκία, Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία

L-Ungerija:

Tritace Mite 1.25 mg tabletta  
Tritace 2.5 mg tabletta, Tritace 5 mg tabletta, Tritace 10 mg tabletta  
Ramipril Prevent 1.25 mg tabletta, Ramipril Prevent 2.5 mg tabletta, Ramipril Prevent 5 mg tabletta, Ramipril Prevent 10 mg tabletta  
Ramiwin 1.25 mg tabletta, Ramiwin 2.5 mg tabletta, Ramiwin 5 mg tabletta, Ramiwin 10 mg tabletta

L-Irlanda:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,  
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules  
Loavel 1.25 mg tablets, Loavel 2.5 mg tablets, Loavel 5 mg tablets, Loavel 10 mg tablets,  
Loavel 1.25 mg capsules, Loavel 2.5 mg capsules, Loavel 5 mg capsules, Loavel 10 mg capsules  
Ramipril 1.25 mg tablets, Ramipril 2.5 mg tablets, Ramipril 5 mg tablets, Ramipril 10 mg tablets,  
Ramipril 1.25 mg capsules, Ramipril 2.5 mg capsules, Ramipril 5 mg capsules, Ramipril 10 mg capsules

L-Italja:

Triatec 1.25 mg compresse, Triatec 2.5 mg compresse, Triatec 5 mg compresse, Triatec 10 mg compresse  
Ramipril sanofi-aventis 2.5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 10 mg compresse  
Unipril 1.25 mg compresse, Unipril 2.5 mg compresse, Unipril 5 mg compresse, Unipril 10 mg compresse  
Quark 1.25 mg compresse, Quark 2.5 mg compresse, Quark 5 mg compresse, Quark 10 mg compresse

Il-Latvja:

Cardace 2.5 mg tabletēs, Cardace 5 mg tabletēs, Cardace 10 mg tabletēs

Il-Litwanja:

Cardace 2.5 mg tabletēs, Cardace 5 mg tabletēs, Cardace 10 mg tabletēs

Il-Lussemburgu:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,  
Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

L-Olanda:

Tritace 1.25 mg tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten, Tritace 5 mg tabletten, Tritace 10 mg tabletten,  
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules

In-Norveġja:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,  
Triatec 10 mg capsules,  
Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg  
tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Il-Polonja:

Tritace 2.5 mg tabletki, Tritace 5 mg tabletki, Tritace 10 mg tabletki

Il-Portugall:

Triatec 1.25 mg comprimidos, Triatec 2.5 mg comprimidos, Triatec 5 mg comprimidos, Triatec 10 mg  
comprimidos,  
Triatec 1.25 mg cápsulas, Triatec 2.5 mg cápsulas, Triatec 5 mg cápsulas, Triatec 10 mg cápsulas

Ir-Rumanija:

Tritace 2.5 mg comprimate, Tritace 5 mg comprimate, Tritace 10 mg comprimate  
Zenra 2.5 mg comprimate, Zenra 5 mg comprimate, Zenra 10 mg comprimate

Is-Slovakkja:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Is-Slovenja:

Tritace 1.25 mg tablete, Tritace 2.5 mg tablete, Tritace 5 mg tablete, Tritace 10 mg tablete

Spanja:

Acovil 1.25 mg comprimidos, Acovil 2.5 mg comprimidos, Acovil 5 mg comprimidos, Acovil 10 mg  
comprimidos

L-Isvezja:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,  
Triatec Hope tabletter  
Triatec start tabletter  
Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg  
tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter  
Pramace 1.25 mg tabletter, Pramace 2.5 mg tabletter, Pramace 5 mg tabletter, Pramace 10 mg tabletter,  
Pramace 10 mg kapslar

Ir-Renju Unit:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,  
Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules  
Tritace Titration Pack capsules,  
Tritace Titration Pack tablets

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-fuljett ma fihx it-taghrif kollu dwar il-medicina tieghek. Jekk ghandek xi mistoqsijiet jew ghandek xi dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.