

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DRÓG PODAWANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH POSIADAJĄCYCH
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
W KRAJACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Austria	Tritace 1,25 mg-Tabletten Tritace 2,5 mg-Tabletten Tritace 5 mg-Tabletten Tritace 10 mg-Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Kapsułka	Doustna
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN	10 mg	Tabletka	Doustna
Belgia	SANOFI-AVENTIS BELGIA Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Belgia	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 5 mg, comprimés à libération prolongée	5 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustna
Belgia	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles	Tazko 2,5 mg, comprimés à libération prolongée	2,5 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustna
Belgia	SANOFI-AVENTIS BELGIA Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 10	10 mg	Kapsułka	Doustna
Belgia	NV AstraZeneca SA	Ramace 1,25 mg	1,25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgia	Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	2,5 mg 5 mg		
Bułgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EODD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bułgaria	Tritace 2,5 Tritace 5 Tritace 10	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Cypr	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14 Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cypr	Triatec	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Czeska Republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Czeska Republika	Tritace 1,25 Tritace 2,5 Tritace 5 Tritace 10	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Czeska Republika	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Höchst 65926 Frankfurt am Main Niemcy	RAMIPRIL WINTHROP	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Kapsułka	Doustna
Dania	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm Dania	Triatec	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tabletka	Doustna
Dania	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm Dania	Triatec	10 mg	Kapsułka, twarda	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Estonia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonia	Cardace	5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Estonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Cardace	2,5 mg	Tabletka	Doustna
Finlandia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlandia	Cardace	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Finlandia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlandia	Cardace	10 mg	Kapsułka	Doustna
Finlandia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlandia	Ramipril medgenerics 1,25 mg tabletti Ramipril medgenerics 2,5 mg tabletti Ramipril medgenerics 5 mg tabletti Ramipril medgenerics 10 mg tabletti	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Francja	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francja	Triatec 1,25 mg comprimé Triatec 2,5 mg comprimé sécable Triatec 5 mg comprimé sécable Triatec 10 mg comprimé sécable Triateckit, comprimé sécable Ramikit, comprimé sécable	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna
Francja	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francja	Triatec faible 1,25 mg, gélule Triatec 2,5 mg, gélule Triatec 5 mg, gélule	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Kapsułka	Doustna
Francja	SANOFI AVENTIS FRANCE	RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG	1,25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	1-13, boulevard Romain Rolland F-75014 Paris Francja	RAMIPRIL WINTHROP 2,5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 10 MG, COMPRIME SECABLE	2,5 mg 5 mg 10 mg		
Niemcy	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Delix 2,5 mg Tabletten Delix 5 mg Tabletten Delix protect 10 mg Tabletten Delix HOPE 10 mg Tabletten Delix HOPE startset Delix protect startset	2,5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Ramipril protect 2,5 mg Tabletten Ramipril protect 5 mg Tabletten Ramipril protect 10 mg Tabletten Ramipril protect startset	2,5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	WINTHROP ARZNEIMITTEL GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Niemcy	Ramilich 2,5 mg Tabletten Ramilich 5 mg Tabletten Ramilich 10 mg Tabletten Ramilich startset	2,5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	WINTHROP ARZNEIMITTEL GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Niemcy	RamiWin 2,5 mg Tabletten RamiWin 5 mg Tabletten RamiWin 10 mg Tabletten	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Niemcy	Delix 1,25 mg Tabletten	1,25 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	AVENTIS PHARMA	Delix 1,25 mg Kapseln	1,25 mg	Kapsułka, twarda	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Niemcy	Delix P 2,5 mg Kapseln Delix P 5 mg Kapseln Delix P 10 mg Kapseln	2,5 mg 5 mg 10 mg		
Niemcy	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Niemcy	Vesdil 1,25 mg Kapseln Vesdil 2,5 mg kapseln Vesdil 5 mg Kapseln	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Kapsułka, twarda	Doustna
Niemcy	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Niemcy	Vesdil 1,25 mg Tabletten Vesdil 2,5 mg Tabletten Vesdil N 2,5 mg Tabletten Vedil 5 mg Tabletten Vesdil N 5 mg Tabletten Vesdil protect 10 mg Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg 5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Grecja	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syngrou Av. - Building A 176 74 Kallithea Grecja	Triatec	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Węgry	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Węgry	Tritace mite 1,25 mg tablet Tritace 2,5 mg tablet Tritace 5 mg tablet Tritace 10 mg tablet	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Węgry	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Węgry	Ramipril prevent 1,25 mg tablet Ramipril prevent 2,5 mg tablet Ramipril prevent 5 mg tablet Ramipril prevent 10 mg tablet	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Węgry	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Węgry	Ramipril - Zentiva 1,25 mg Ramipril - Zentiva 2,5 mg Ramipril - Zentiva 5 mg Ramipril - Zentiva 10 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Islandia	-				
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest	Tritace 1,25 mg tablets	1,25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Business Campus, Dublin 24, Irlandia	Tritace 2,5 mg tablets Tritace 5 mg tablets Tritace 10 mg tablets	2,5 mg 5 mg 10 mg		
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	Tritace 1,25 mg capsules Tritace 2,5 mg capsules Tritace 5 mg capsules Tritace 10 mg capsules	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	Loavel 1,25 mg Loavel 2,5 mg Loavel 5 mg Loavel 10 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	Loavel 1,25 mg capsules Loavel 2,5 mg capsules Loavel 5 mg capsules Loavel 10 mg capsules	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	Ramipril 1,25 mg tablets Ramipril 2,5 mg tablets Ramipril 5 mg tablets Ramipril 10 mg tablets	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Irlandia	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	Ramipril 1,25 mg capsules Ramipril 2,5 mg capsules Ramipril 5 mg capsules Ramipril 10 mg capsules	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Włochy	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Włochy	Triatec 1,25 Triatec Triatec 5 Triatec Ramipril sanofi-aventis	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg 1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Włochy	Unipril 1,25 mg compresse Unipril 2,5 mg compresse Unipril 5 mg compresse Unipril 10 mg compresse	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Włochy	Polifarma S.p.A. Viale Dell' Arte, 69 I – 00144 Roma Włochy	Quark Quark Quark Quark	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Łotwa	sanofi-aventis Latvia SIA Kr.Valdemara 33-8 LV1010 - Riga Łotwa	Cardace	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Litwa	UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Litwa	Cardace	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Luksemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIA Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Luksemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIA Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace	10 mg	Kapsułka	Doustna
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgia	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tabletka	Doustna
Malta	-				
Holandia	SANOFI-AVENTIS	Tritace 1,25	1,25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holandia P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holandia	Tritace 2,5 Tritace 5 Tritace 10	2,5 mg 5 mg 10 mg		
Holandia	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holandia	Tritace 1,25 Tritace 2,5 Tritace 5 Tritace 10	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Norwegia	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Norwegia	Triatec	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Norwegia	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Norwegia	Triatec	10 mg	Kapsułka	Doustna
Norwegia	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13 Boulevard Romain Rolland F-75159 Paris, Cedex 14 Francja	Ramipril winthrop	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Polska	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main	Tritace 2,5 Tritace 5 Tritace 10	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Niemcy				
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia	Triatec	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Rumunia	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Niemcy	Tritace	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Rumunia	SC ZENTIVA S.A. Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50, sector 3 Bucuresti RUMUNIA	Zenra 2.5 Zenra 5 Zenra 10	2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Słowacja	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o. Žilinská 7-9 81105 Bratislava Słowacja	Tritace	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Słowenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Słowenia	Tritace 1,25 mg tablete Tritace 2,5 mg tablete Tritace 5 mg tablete Tritace 10 mg tablete	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
		Tritace Startset	2,5 mg/5 mg/10 mg		
Hiszpania	SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla 2 08019 Barcelona Hiszpania	Acovil	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Szwecja	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Szwecja	Triatec Triatec H.O.P Triatec Start	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna
Szwecja	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13, Boulevard Romain Roland F-75014 Paris Francja	Ramipril winthrop	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna
Szwecja	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Szwecja	Pramace	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg Start pack (1,25 + 2,5 + 5 mg)	Tabletka	Doustna
Szwecja	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Szwecja	Pramace	10 mg	Kapsułka	Doustna
Wielka Brytania	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH	Tritace 1,25 mg tablets Tritace 2,5 mg tablets Tritace 5 mg Tablets Tritace 10 mg tablets	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania				
Wielka Brytania	HOECHST MARION ROUSSEL LTD. Denham Uxbridge UB9 5HP Trading as: Aventis Pharma 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Or Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania	Tritace 1,25 mg Tritace 2,5 mg Tritace 5 mg Tritace 10 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Wielka Brytania	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS	Tritace Titration Pack	2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Wielka Brytania				
Wielka Brytania	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania	Tritace titration pack	2,5 mg 5,0 mg 10 mg	Kapsułka	Doustna
Wielka Brytania	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Wielka Brytania	Tritace Tablet Titration Pack	2,5 mg 5,0 mg 10 mg	Tabletka	Doustna

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU TRITACE POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Tritace zawiera ramipryl – niezawierający grup sulfhydrylowych inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I) drugiej generacji. Preparat Tritace został uwzględniony w wykazie produktów, których charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) mają zostać poddane harmonizacji. Wykaz ten został sporządzony przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, ponieważ tekst ChPL wspomnianego produktu leczniczego nie jest jednakowy we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, Islandii i Norwegii.

Ocena krytyczna

CHMP przeprowadził ocenę kilku niejednorodnych fragmentów tekstu informacji o preparacie Tritace i przyjęło jego poprawioną wersję. Głównymi obszarami objętymi procedurą harmonizacji były punkty 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 i 4.6 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

4.1 Wskazania do stosowania

Obowiązujące aktualnie wskazanie do stosowania ramiprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego różni się pomiędzy państwami UE. CHMP przyjął ujednoliconą wersję wskazania do stosowania: „*Leczenie nadciśnienia tętniczego*”.

W odniesieniu do wskazań do stosowania w niewydolności serca podmiot odpowiedzialny zaproponował sformułowanie: „*Leczenie zastoinowej niewydolności serca*”. CHMP, uwzględniając poprzednie wnioski o przeprowadzenie harmonizacji dotyczące enalaprylu, perindoprylu i lizynoprylu, przyjął jako ujednolicone wskazanie: „*Leczenie objawowej niewydolności serca*”.

Wskazanie do stosowania preparatu w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego jest uzasadnione wynikami badania HOPE. Pomiedzy wynikami otrzymanymi w rezultacie przeprowadzenia różnych badań klinicznych (HOPE, EUROPA, PEACE i PART 2) istnieją jednakże pewne różnice.

Sprawozdawcy zalecają wprowadzenie zmienionego sformułowania uwzględniającego niższą granicę wieku, wynoszącą 55 lat. Wybiórcze włączenie jednego drugoplanowego punktu końcowego – śmiertelności ze wszystkich przyczyn – nie jest zalecane.

CHMP przyjął następujące sformułowania:

„*Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z: i) objawami miażdżycowych chorób układu sercowo-naczyniowego (występowanie w przeszłości choroby wieńcowej i udaru mózgu lub chorób naczyń obwodowych) bądź ii) cukrzycą ze współwystępowaniem przynajmniej jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego*”.

Wskazanie do stosowania w leczeniu nefroprotekcyjnym stanowiło główne zagadnienie sporne.

Podsumowując, CHMP uzgodnił następującą treść wskazania: „*Leczenie chorób nerek*”

- *Wczesne stadium glomerulopatii cukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania mikroalbuminurii*

- *Objawowe stadium glomerulopatii cukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania białkomoczu u pacjentów ze współwystępowaniem przynajmniej jednego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego*

- *Objawowe stadium glomerulopatii niecukrzycowej rozpoznawane na podstawie występowania białkomoczu $\geq 3\text{g/d}$ ”.*

Zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazanie o treści: „*Profilaktyka wtórna po zawale mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca*” umotywowano wynikami badania Acute Infarction Ramipril Efficacy Study (AIRE).

Uwzględniając dostępne dane, CHMP przyjął następujące wskazanie:

„Profilaktyka wtórna po zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia >48 godzin od ostrej fazy zawału mięśnia sercowego”.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

Wielkość dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta (zob. punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Preparat Tritace pod różnymi nazwami może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z preparatami należącymi do innych klas leków przeciwnadciśnieniowych.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Opierając się na międzynarodowych wytycznych, podmiot odpowiedzialny zaproponował następujące sformułowanie: *„Można rozważyć dołączenie innego leku, np. diuretyku lub blokera kanałów wapniowych zamiast zwiększania powyżej 5 mg dobowej dawki preparatu Tritace pod różnymi nazwami”*. CHMP był zdania, że poprawność ostatniego zdania jest wątpliwa oraz że nie przedstawiono żadnych danych odnoszących się do omawianej substancji. Zdanie to zostało zatem wykreślone.

Na podstawie analizy zmienności indywidualnej okno czasowe wynoszące od 2 do 4 tygodni służące zwiększaniu dawek wydaje się odpowiednie.

CHMP uzgodnił następujące stwierdzenie:

„Wielkość dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta (zob. punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego. Preparat Tritace pod różnymi nazwami może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z preparatami należącymi do innych klas leków przeciwnadciśnieniowych”.

Leczenie chorób nerek

CHMP ustalił, że u pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią jako dawkę początkową zaleca się 1,25 mg preparatu Tritace podawane raz na dobę. U pacjentów z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego zalecaną dawką początkową jest 2,5 mg stosowane raz na dobę. Ponadto u pacjentów z nefropatią cukrzycową i białkomoczem ≥ 3 gm/dobę zalecaną dawką początkową jest 1,25 mg preparatu Tritace podawane raz na dobę.

Objawowa niewydolność serca

We wszystkich krajach, gdzie wskazanie do stosowania w niewydolności serca zostało zatwierdzone, zalecaną dawką początkową jest 0,25 mg/dobę, a maksymalna dopuszczalna dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W większości krajów dawkę podwaja się co 1-2 tygodnie, z wyjątkiem Węgier, gdzie okres ten wynosi 2-3 tygodnie.

Propozycje te są dopuszczalne z niewielkimi ulepszeniami. Podsumowując, CHMP zaaprobował następujące sformułowanie:

„U pacjentów w stanie stabilnym podczas leczenia diuretykami zalecaną dawkę początkową wynoszącą 1,25 mg/dobę preparatu Tritace pod różnymi nazwami należy podwajać co 1-2 tygodnie do maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg/dobę. Preferuje się schemat podawania dwa razy na dobę”.

Profilaktyka wtórna u osób po zawale mięśnia sercowego

We wszystkich krajach, gdzie stan po zawale mięśnia sercowego zatwierdzono jako wskazanie do stosowania preparatu, zalecaną dawką początkową jest 2,5 mg dwa razy na dobę. Jednakże w 6 państwach dawka początkowa wynosi 1,25 do 2,5 mg dwa razy na dobę. Maksymalną dopuszczalną dawką jest 10 mg/dobę. Stopnie zwiększania dawki i dawkę docelową ustalono na podstawie wyników badania AIRE. Podmiot odpowiedzialny zwrócił uwagę na wysoki poziom wiarygodności danych odnoszących się do stosowania ACE-I w ciągu pierwszych 24 godzin po zawale mięśnia sercowego (MI), zawartych w zaleceniach międzynarodowych, w celu uzasadnienia rozpoczynania leczenia w ciągu pierwszych 24 godzin po MI przy zastosowaniu najniższej dawki wynoszącej 1,25 mg/dobę (stosowanej jako pierwsza dawka u pacjentów z niewydolnością serca), pod warunkiem stabilności hemodynamicznej pacjenta i wprowadzenia precedensowego zapisu dla lizynoprylu.

CHMP, uwzględniając brak specyficznych dla omawianej substancji danych wspierających jej stosowanie w okresie 24 godzin po zawale mięśnia sercowego (MI), ustalił co następuje:

„Po 48 godzinach po zawale mięśnia sercowego u pacjentów stabilnych pod względem klinicznym i hemodynamicznym dawką początkową stosowaną przez trzy dni jest 2,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka początkowa wynosząca 2,5 mg dwa razy na dobę nie jest tolerowana, należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem jej do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać”.
(Dawki zwiększane i podtrzymujące – zob. ChPL).

4.3 Przeciwwskazania

W jednym lub kilku lokalnie obowiązujących ChPL zawarte są przeciwwskazania do stosowania preparatu. Podsumowując, należy zmienić sformułowania odnoszące się do okresu ciąży i karmienia piersią, zgodnie z zaleceniami grupy roboczej ds. bezpieczeństwa farmakoterapii (PhVWP) dotyczącymi leków z grupy ACE-I.

Wykaz przeciwwskazań należy rozszerzyć o poniższe stwierdzenia:

Ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z hipotonią lub niestabilnych hemodynamicznie.

CHMP przyjął następującą treść przeciwwskazań:

- *„Nadwrażliwość na ramipryl, którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu bądź inny lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (zob. punkt 6.1)*
- *Występowanie dziedzicznych lub idiopatycznych postaci obrzęku naczynioruchowego*
- *Stosowanie terapii prowadzących do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (zob. punkt 4.5)*
- *Występowanie istotnego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę*
- *Drugi i trzeci trymestr ciąży (zob. punkty 4.4 i 4.6)”.*

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

CHMP przyjął następujące sformułowania do wprowadzenia w tym punkcie:

- *„Upośledzenie czynności nerek: ostrzeżenie należy rozszerzyć tak, aby obejmowało nie tylko leczenie stosowane u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, lecz również zagrożenie jej rozwojem i konieczność wczesnego zaprzestania leczenia.*
- *Agranulocytoza: ostrzeżenie należy rozszerzyć tak, aby obejmowało uszkodzenie szpiku kostnego oraz inne działania na krew.*
- *Hipotonia i upośledzenie czynności nerek po zawale mięśnia sercowego częściej występowały u pacjentów przyjmujących ramipryl w porównaniu z placebo w docelowej populacji pacjentów w badaniu AIRE.*
- *Przejściowa lub trwale utrzymująca się niewydolność serca u pacjentów po zawale mięśnia sercowego.*
- *Monitorowanie czynności nerek.*
- *Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwowano występowanie kaszlu. Kaszel związany ze stosowaniem ACE-I jest nieproduktywny, przewlekły i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem ACE-I należy uwzględniać jako możliwe rozpoznanie podczas diagnostyki różnicowej kaszlu”.*

4.6 Cięża i laktacja

Zgodnie ze sformułowaniami grupy PhVWP odnoszącymi się do stosowania ACE-I u kobiet ciężarnych CHMP zalecił jako przeciwwskazanie jedynie okres drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Jednakże firma zakwestionowała ten punkt widzenia i zaproponowała przeciwwskazanie do stosowania preparatu przez cały okres ciąży, opierając się na danych na temat ciąży pochodzących z rejestru dotyczącego ramiprylu.

Uzgodniony przez grupę PhVWP tekst tego ostrzeżenia nie zachęca ani nie proponuje stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży, lecz przeciwnie, w przypadku rozpoznania ciąży lekarz powinien przerwać stosowanie ACE-I i, jeśli to konieczne, najszybciej jak to możliwe zmienić lek na inny preparat o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Zmiana tekstu służy zagwarantowaniu, że sformułowanie nie będzie sugerowało natychmiastowego przeprowadzania aborcji; nie jest to bowiem uzasadnione dotychczasowym doświadczeniem klinicznym.

Podsumowując, CHMP przyjął ujednolicone sformułowania dotyczące stosowania ACE-I w okresie ciąży, odpowiadające zaleceniom grupy PhVWP. Podsumowując, CHMP przyjął ujednolicone sformułowania zgodne z zaleceniami PhVWP.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyki produktu leczniczego, oznakowanie opakowań, ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Tritace pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki twarde

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Kapsułka twarda

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- o jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- o cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

- Leczenie chorób nerek:

- o Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
- o Jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- o Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).

- Leczenie objawowej niewydolności serca.

- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się przyjmowanie produktu TRITACE codziennie o tej samej porze dnia.

Produkt TRITACE może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2)

Produkt TRITACE powinien być przyjmowany z płynami; nie można go kruszyć ani żuć.

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po włączeniu produktu TRITACE do leczenia może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem TRITACE (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie produktem TRITACE powinno być rozpoczynane od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu TRITACE powinno być ustalane w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Produkt TRITACE może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup.

Dawka początkowa

Produkt TRITACE powinien być włączany do leczenia stopniowo z dawką początkową 2,5 mg na dobę.

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu TRITACE wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu TRITACE wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg produktu TRITACE raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu TRITACE wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu TRITACE wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dawka docelowa wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu TRITACE wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa produktu TRITACE wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu TRITACE powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo poddawana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę. Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipril jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu TRITACE należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg produktu TRITACE.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo starych i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt TRITACE nie jest zalecany do stosowania w grupie dzieci i młodzieży do 18. roku życia ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIIRA).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRA) nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywną formę leczenia (patrz części 4.3 i 4.6).

o *Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

- Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i(lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

W powyższych sytuacjach niezbędny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

o *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje

ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem TRITACE.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem TRITACE (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu TRITACE przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE włączając produkt TRITACE. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby > 70. roku życia, osoby ze źle kontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicią metaboliczną. Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu

ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna)
Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):
Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu TRITACE:
Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek: Podwyższone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: Wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę: Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu TRITACE. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Produkt TRITACE nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat terapeutyczny.

Leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywającej czaszkę) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także 5.3 *Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie*). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz także części 4.3 i 4.4).

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), lek ten nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność do koncentracji i reagowania stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów mechanicznych lub obsługa urządzeń mechanicznych).

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zamianie produktów. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

Bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

			hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienno-przemijający, napad niedokrwienno-przemijający, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>			Upośledzenie słuchu, szumy uszne		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Nieproduktywne, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunki, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzane podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń ruchomych jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<u>Zaburzenia nerek i dróg</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra			

<u>moczowych</u>		niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
<u>Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania</u>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<u>Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania</u>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwdrozwijających

<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Podwyższone aktywności transaminaz i(lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczkacholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		ch Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko).
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi

4.9 Przedawkowanie

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensinamide). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykle, kod ATC C09AA05.

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Farmakodynamika

Właściwości hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie obniża częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon ze wszystkich przyczyn</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005

<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną punkt badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

W pierwotnej analizie stwierdzono, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada RRR 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$.

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18–70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalenie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację. Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: $-0,54$ (0,66) wobec $-0,88$ (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła $0,34$ [0,03–0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i/lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było włączane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo – 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, od 11% do 40%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diektopiperazynowego, kwasu diektopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalanie

Metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu u szczurów, psów i małp. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do upośledzenia płodności.

Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg masy ciała.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki twarde

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ramipryl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Kapsułka twarda

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZYECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Tel}

{Faks}

{e-mail}

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg tabletki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg kapsułki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg kapsułki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg kapsułki
TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ramipryl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg tabletki

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1,25 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg kapsułki twarde

TRITACE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki twarde

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Ramipryl

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy o tym powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek TRITACE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TRITACE
3. Jak stosować lek TRITACE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TRITACE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRITACE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek TRITACE zawiera lek ramipryl. Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami ACE (inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę).

Lek TRITACE działa poprzez:

- Zmniejsza w organizmie wytwarzanie substancji mogących podwyższać ciśnienie tętnicze
- Zmniejszanie napięcia i rozszerzanie naczyń krwionośnych
- Ułatwianie sercu pompowania krwi w organizmie

Lek TRITACE może być stosowany do:

- Leczenia wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienia tętniczego)
- Obniżenia ryzyka wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu
- Obniżenia ryzyka lub opóźnienia pogorszenia problemów z nerkami (niezależnie od tego czy pacjent choruje na cukrzycę)
- Leczenia serca, gdy nie pompuje ono wystarczającej ilości krwi do reszty ciała (niewydolność serca)
- Leczenia po zawale serca powikłanym niewydolnością serca.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRITACE

Kiedy nie należy stosować leku TRITACE:

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwości) na ramipryl, inny lek z grupy inhibitorów ACE lub którykolwiek z pozostałych składników leku TRITACE wymienionych w punkcie 6.
Objawami reakcji uczuleniowej (alergiczej) mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeżeli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka reakcja alergiczna nazywana „obrzękiem naczynioruchowym”. Do jej objawów należą: świąd, pokrzywka, czerwone plamy na dłoniach, stopach i gardle, obrzęk gardła i języka, obrzęki w okolicy oczu i ust, trudności w oddychaniu i połykaniu.
- Jeśli u pacjenta wykonywano dializę lub inny typ filtracji krwi. W zależności od rodzaju używanego aparatu, lek TRITACE może nie być odpowiednim lekiem.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono choroby nerek związane ze zmniejszonym dopływem krwi do nerek (zwężenie tętnicy nerkowej).
- W okresie **ostatnich 6 miesięcy ciąży** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- Jeśli ciśnienie tętnicze jest bardzo niskie lub niestabilne. Lekarz powinien dokonać oceny ciśnienia.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji, nie należy stosować leku TRITACE. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku TRITACE.

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując lek TRITACE

Przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli:

- Jeśli u pacjenta występują choroby serca, wątroby lub nerek
- Jeśli u pacjenta niedawno nastąpiła utrata znacznej ilości elektrolitów lub płynów (poprzez wymioty, biegunkę, większą niż zwykle potliwość, stosowanie diety zawierającej mało soli, przyjmowanie diuretyków (leków moczopędnych) przez dłuższy czas lub dializy)
- Jeśli pacjent ma być poddany leczeniu zmniejszającemu reakcje alergiczne na jad pszczoł lub os (odczulanie)
- Jeśli pacjent ma otrzymać leki stosowane w znieczuleniu. Mogą być one stosowane w czasie zabiegów operacyjnych lub stomatologicznych. Konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem TRITACE na dzień przed zabiegiem, w razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono wysokie stężenie potasu we krwi (w wynikach badań krwi).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kolagenozę, taką jak twardzina lub toczeń rumieniowaty układowy.
- Należy poinformować lekarza w przypadku obecnej bądź planowanej ciąży. Nie zaleca się stosowania leku TRITACE w okresie pierwszych 3 miesięcy ciąży, a powyżej trzeciego miesiąca ciąży lek może istotnie wpłynąć szkodliwie na dziecko, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku TRITACE u dzieci i młodzieży do 18. roku życia ze względu na brak informacji dotyczących stosowania leku w tej populacji chorych.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania TRITACE należy skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku TRITACE z innymi lekami

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty (także lekach ziołowych). Lek TRITACE może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku TRITACE.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Mogą one zmniejszyć efekt działania leku TRITACE:

- Leki stosowane przeciwbólowo i przeciwzapalnie (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ] takie jak ibuprofen lub indometacyna i aspiryna).
- Leki stosowane w leczeniu niskiego ciśnienia tętniczego, wstrząsu, niewydolności serca, astmy lub alergii, takie jak efedryna, noradrenalina lub adrenalina. Konieczne będzie sprawdzenie ciśnienia tętniczego przez lekarza.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania razem z lekiem TRITACE:

- Leki stosowane przeciwbólowo i przeciwzapalnie (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ], takie jak ibuprofen lub indometacyna i aspiryna)
- Leki stosowane w leczeniu nowotworów (chemioterapia)
- Leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepu narządów, takie jak cyklosporyna
- Diuretyki (leki moczopędne), takie jak furosemid
- Leki podwyższające stężenie potasu we krwi, takie jak spironolakton, triamteren, amilorid, sole potasu i heparyna (lek rozrzedzający krew)
- Steroidowe leki przeciwzapalne, takie jak prednizolon
- Allopuryinol (stosowany do obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi)
- Prokainamid (stosowany w zaburzeniach rytmu serca).

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Ich działanie może być zmienione podczas stosowania leku TRITACE:

- Leki przeciwcukrzycowe, takie jak doustne leki obniżające stężenie glukozy i insulina. TRITACE może obniżać stężenie glukozy we krwi. W czasie stosowania leku TRITACE należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.
- Lit (stosowany w chorobach psychiatrycznych). Lek TRITACE może zwiększać stężenie litu we krwi. Należy ściśle kontrolować stężenie litu we krwi.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania TRITACE należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjmowanie leku TRITACE z jedzeniem i alkoholem

- Picie alkoholu w czasie przyjmowania leku TRITACE może wywoływać zawroty głowy i uczucie oszołomienia. W razie wątpliwości dotyczących ilości alkoholu dozwolonych podczas przyjmowania TRITACE należy porozmawiać z lekarzem na temat możliwości sumowania się działania leków obniżających ciśnienie tętnicze i alkoholu.
- Lek TRITACE może być przyjmowany podczas lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza jeśli podejrzewa się (bądź planowanej) ciążę. Nie zaleca się stosowania leku TRITACE w okresie pierwszych 12 tygodni ciąży. Nie wolno stosować tego leku po 13. tygodniu ciąży, gdyż może szkodliwie wpłynąć na dziecko.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie przyjmowania leku TRITACE należy natychmiast poinformować lekarza. Zalecana jest zmiana sposobu leczenia przed planowaną ciążą.

Nie należy przyjmować TRITACE w okresie karmienia piersią.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem jakichkolwiek leków.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas stosowania leku TRITACE mogą występować zawroty głowy. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy jest wyższe na początku przyjmowania leku TRITACE oraz po zwiększeniu dawki. Jeżeli występują zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani używać narzędzi i obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRITACE

Lek TRITACE należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjmowanie leku

- Lek należy przyjmować doustnie, codziennie o tej samej porze.
- Należy przyjmować tabletki/kapsułki w całości popijając płynem.
- Nie rozkruszać ani gryźć tabletek/kapsułek.

Dawkowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego

- Dawka początkowa wynosi zwykle 1,25 mg lub 2,5 mg raz na dobę.
- Na podstawie kontroli ciśnienia tętniczego lekarz może zmodyfikować dawkowanie leku.
- Dawka maksymalna wynosi 10 mg raz na dobę.
- W przypadku stosowania diuretyków (leków moczopędnych), lekarz może odstawić bądź zmniejszyć dawkę stosowanego diuretyku przed włączeniem TRITACE do leczenia.

Zapobieganie wystąpieniu zawału serca lub udaru mózgu

- Dawka początkowa wynosi zwykle 2,5 mg raz na dobę.
- Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki.
- Zwykle stosowana jest dawka 10 mg raz na dobę.

Zmniejszanie bądź opóźnianie pogorszenia czynności nerek

- Dawka początkowa wynosi zwykle 1,25 mg lub 2,5 mg raz na dobę.
- Lekarz może zmodyfikować dawkowanie leku.
- Zwykle stosowana jest dawka 5 mg lub 10 mg raz na dobę.

Leczenie niewydolności serca

- Dawka początkowa wynosi zwykle 1,25 mg raz na dobę.
- Lekarz może zmodyfikować dawkowanie leku.
- Dawka maksymalna wynosi 10 mg na dobę. Preferowane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.

Leczenie po zawale serca

- Dawka początkowa wynosi zwykle od 1,25 mg do 2,5 mg raz na dobę.
- Lekarz może zmodyfikować dawkowanie leku.
- Zwykle stosowana jest dawka 10 mg na dobę. Preferowane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa powinna być niższa, a zwiększanie dawkowania bardziej stopniowe.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku TRITACE

Należy skontaktować się z lekarzem lub poprosić o natychmiastowe przewiezienie do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego. Nie wolno samemu prowadzić pojazdu, należy poprosić kogoś o zawiezenie do szpitala lub wezwać karetkę. Należy zabrać ze sobą opakowanie po leku, aby lekarz wiedział jaki lek został przyjęty.

Pominięcie dawki leku TRITACE

- W razie pominięcia dawki należy przyjąć kolejną planowaną dawkę.
- Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, TRITACE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, należy przerwać leczenie TRITACE i natychmiast skontaktować się z lekarzem – szybkie leczenie może być niezbędne:

- Obrzęk twarzy, ust lub gardła utrudniający połykanie lub oddychanie oraz świąd i wysypka. Mogą one stanowić objaw ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lek TRITACE.
- Ciężkie zmiany skórne, w tym wysypki, owrzodzenia jamy ustnej, pogorszenie wcześniej istniejących chorób skóry, zaczerwienienie, pęcherze bądź odwarstwienie skóry (takie jak zespół Stevensa–Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub rumień wielopostaciowy).

W razie wystąpienia poniższych zmian należy szybko poinformować lekarza:

- Przyspieszona czynność serca, nierówne lub silniejsze bicie serca (kołatania), ból w klatce piersiowej, gniecenie w klatce piersiowej lub cięższe choroby, w tym zawał serca lub udar mózgu.
- Dusznosc lub kaszel. Mogą one wskazywać na choroby płuc.
- Łatwe powstawanie siniaków, dłuższy niż zwykle czas krwawienia, jakiegokolwiek objawy krwawienia (np. krwawienie z dziąseł), purpurowe plamki na skórze lub częstsze infekcje, ból gardła i gorączka, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub bledosc skóry. Mogą one wskazywać na choroby krwi lub szpiku kostnego.
- Silny ból brzucha, który może promieniować do pleców. Może on być objawem zapalenia trzustki.
- Gorączka, dreszcze, osłabienie, utrata apetytu, ból brzucha, nudności, zażółcenie skóry lub białkówek oczu (żółtaczką). Mogą być objawem chorób wątroby takich jak zapalenie lub uszkodzenie wątroby.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza, jeśli któryś z poniższych objawów znacznie się nasili lub utrzymuje się dłużej niż kilka dni.

Częste (występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- Ból głowy lub uczucie zmęczenia.
- Zawroty głowy. Ryzyko wystąpienia jest wyższe na początku stosowania leku TRITACE oraz po zwiększeniu dawki.
- Zasłabnięcia, hipotonia (nieprawidłowo niskie ciśnienie tętnicze), zwłaszcza jeśli występuje w pozycji stojącej lub po szybkiej zmianie pozycji z leżącej na siedzącą lub stojącą.
- Suchy, męczący kaszel, zapalenie zatok lub oskrzeli, duszność.
- Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, nudności lub wymioty.
- Wysypka z lub bez uwypuklenia zmian.
- Ból w klatce piersiowej.
- Skurcze lub bóle mięśni.
- Stwierdzenie wyższego niż zwykle stężenia potasu we krwi w badaniach laboratoryjnych.

Niezbyt częste (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zaburzenia równowagi (zawroty głowy).
- Świąd skóry i zaburzenia czucia takie jak drętwienie, mrowienie, klucie, pieczenie lub uczucie pełzania po skórze (parestezje).
- Utrata lub zaburzenia czucia smaku.
- Zaburzenia snu.

- Depresja, lęk, nerwowość lub niepokój.
- Uczucie zatkania nosa, trudności w oddychaniu lub pogorszenie astmy.
- Obrzęk jelit nazywany „obrzękiem naczynioruchowym jelit”, którego objawami są bóle brzucha, wymioty i biegunka.
- Zgaga, zaparcia lub suchość w ustach.
- Większe niż zwykle wydalanie moczu w ciągu dnia.
- Nasilone poty.
- Utrata bądź zmniejszenie apetytu (jadłowstręt).
- Przyspieszone bądź nieregularne bicie serca. Obrzęki rąk i nóg. Mogą być objawem zatrzymywania większych niż zwykle ilości wody.
- Uderzenia gorąca.
- Niewyraźne widzenie.
- Bóle stawów.
- Gorączka.
- Impotencja, zmniejszenie popędu płciowego u mężczyzn i kobiet.
- Zwiększona liczba określonych białych krwinek (eozynofilia) w badaniach krwi.
- Wyniki badań krwi wskazujące na zmiany w wątrobie, trzustce lub nerkach.

Rzadkie (występują u mniej niż 1 na 1000 pacjentów)

- Uczucie niepewności, rozkojarzenia, zagubienia.
- Czerwony, obrzęknięty język.
- Ciężkie łuszczenie się skóry, swędząca grudkowa wysypka.
- Choroby paznokci (np. rozluźnienie lub oddzielenie paznokcia od łożyska).
- Wysypka lub siniaczenie skóry.
- Plamy na skórze i zimne kończyny.
- Zaczzerwienienie, świąd, obrzęk i łzawienie oczu.
- Zaburzenia słuchu i dzwonienie w uszach.
- Osłabienie.
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek lub płytek krwi albo stężenia hemoglobiny w badaniach krwi.

Bardzo rzadkie (występują u mniej niż 1 na 10000 pacjentów)

- Nadwrażliwość na światło słoneczne.

Inne zgłaszane działania niepożądane:

Należy poinformować lekarza, jeśli któryś z poniższych objawów znacznie się nasili lub utrzymuje się dłużej niż kilka dni.

- Trudności w koncentracji
- Obrzęk ust
- Stwierdzenie zbyt małej liczby krwinek w badaniach krwi
- Stwierdzenie niższego niż zwykle stężenia sodu w badaniach krwi
- Zmian koloru palców po wychłodzeniu oraz uczucie mrowienia lub ból po rozgrzaniu (objaw Raynauda)
- Powiększenie piersi u mężczyzn
- Spowolnione lub upośledzone reakcje
- Uczucie pieczenia
- Zaburzenia węchu
- Wypadanie włosów.

W razie zauważenia jakichkolwiek działań niepożądanych niewymienionych w niniejszej ulotce proszę skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRITACE

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek TRITACE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek TRITACE i co zawiera opakowanie

Tabletki, kapsułki twarde

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Tel}

{Faks}

{e-mail}

Niniejszy produkt leczniczy jest zarejestrowany w Państwach Członkowskich EEA pod następującymi nazwami:

Austria:

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

Belgia:

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

Bułgaria:

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

Cypr:

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

Czechy:

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,

Dania:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter,

Triatec 10 mg kapsler

Estonia:

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

Finlandia:

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

Francja:

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

Niemcy:

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

Vesdil 5 mg Tabletten

Vesdil Protect 10 mg Tabletten

Grecja:

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

Węgry:

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

Irlandia:

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

Włochy:

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

Łotwa:

Cardace 2.5 mg tabletes, Cardace 5 mg tabletes, Cardace 10 mg tabletes

Litwa:

Cardace 2.5 mg tabletès, Cardace 5 mg tabletès, Cardace 10 mg tabletès

Luksemburg:

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

Holandia:

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

Norwegia:

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

Polska:

Tritace 2,5 mg tabletki, Tritace 5 mg tabletki, Tritace 10 mg tabletki

Portugalia:

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

Rumunia:

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

Słowacja:

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

Słowenia:

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

Hiszpania:

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

Szwecja:

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

Wielka Brytania

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

Data zatwierdzenia ulotki {MM/YYYY}

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Niniejsza ulotka nie zawiera wszystkich informacji o leku. W razie pytań lub wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.