

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-8340/11-8341/11-8342
разрешение за употреба № 12-12-037-

673/23.09.03 *Мелев*

1. Име на лекарствения продукт:

Corpril

2. Количествен и качествен състав:

CORPRIL 1.25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 1.25 mg Ramipril Ph. Eur.

CORPRIL 2.5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 2.5 mg Ramipril Ph. Eur.

CORPRIL 5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg Ramipril Ph. Eur.

CORPRIL 10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg Ramipril Ph. Eur.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки за перорална употреба.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Есенциална хипертония.
- Лека до умерена сърдечна недостатъчност (II и III клас по NYHA) след остър миокарден инфаркт (след 2-9 дни)
- Гломерулна нефропатия без диабет (креатининов клирънс $< 70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, протеинурия $> 1 \text{ g}$ дневно), в допълнение с едновременно съществуваща артериална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Особено при пациенти с електролитен и/или обемен дефицит (например повръщане, диария, лечение с диуретици) в началото на лечението с галциприл могат да се получат сърдечна недостатъчност, тежки форми на хипертония и тежка хипотония.



Ако е възможно преди началото на лечението с ramipril трябва да се компенсират електролитния и/или обемнен дефицит, а диуретичната терапия да се намали или прекрати за поне 2-3 дни. Това трябва да се прецени внимателно при пациенти със сърдечна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започне с най-ниската еднократна доза от 1.25 mg ramipril сутрин.

След приложение на първата доза и в случай на увеличаване на дневната доза на ramipril и/или диуретик пациентите трябва да се мониторира за поне 8 часа, за да се избегне възможната неконтролирана реакция на хипотония.

При някои пациенти в напреднала възраст (над 65 години) отговорът на ACE инхибиторна терапия може да бъде по-силен отколкото при млади индивиди. Ето защо при тези пациенти, както и при пациенти с особен риск от прекомерно понижаване на кръвното налягане (например пациенти с коронарна или церебрална стеноза) трябва да се има предвид корекция на дозата с понижаване на началната доза (1.25 mg ramipril).

Пациенти, страдащи от малигна хипертония или тежка сърдечна недостатъчност, особено след остър инфаркт на миокарда, трябва да бъдат хоспитализирани за определяне на терапията с ramipril.

Освен ако не е предписано друго, следните дози се препоръчват при болни с нормална бъбречна функция:

Хипертония: Обичайно началната доза е 2.5 mg ramipril, давани сутрин. Ако не може да се постигне нормализиране на кръвното налягане при тази дозировка, то тя може да се увеличи на 5 mg дневно. Интервалът между увеличаването на дозата трябва да бъде поне 3 седмици. Обичайно поддържащата доза е 2.5-5 mg, максималната доза е 10 mg ramipril дневно.

Ако при дневна доза от 5 mg ramipril не се получи адекватен отговор, трябва да се обмисли съвместно приложение на друг продукт, например диуретик, което може да усилва антихипертензивния ефект на ramipril.

Лека до умерена сърдечна недостатъчност (II и III клас по NYHA) след остър миокарден инфаркт (след 2-9 дни): При тази индикация определянето на дозата може да стане само при хемодинамично стабилни пациенти след хоспитализация.

Пациенти подложени на съвместна терапия с други антихипертензивни продукти трябва да се наблюдават много внимателно, за да се избегне прекалена хипотония. Обичайно началната доза е 2.5 mg ramipril, давани сутрин и вечер. Ако пациентите не толерират тази доза (например хипотония), дозата трябва да се намали на 1.25 mg ramipril два пъти дневно-сутрин и вечер. В зависимост от състоянието на пациента е възможно удвояване на дозата в интервал от 1-2 дни до максимална доза от 5 mg ramipril два пъти дневно-сутрин и вечер.

Гломерулна нефропатия без диабет: Препоръчителната начална доза е 1.25 mg ramipril веднъж дневно. Увеличаването на дозата трябва да става според поносимостта на пациента към този лекарствен продукт. Препоръчва се удвояване на дозата на интервали от 2-3 седмици.

Обичайно поддържащата доза е 5 mg ramipril дневно. Няма достатъчно терапевтичен опит на този етап за приложението на по-високи дози. Не бива да се



превишава максималната доза от 5 mg ramipril дневно при пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/ min:-

Профилактика на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или сърдечно-съдова смърт при пациенти с увеличен кардиоваскуларен риск: Препоръчителната начална доза е 2.5 mg ramipril веднъж дневно. Увеличаването на дозата трябва да става постепенно според поносимостта на пациента. Ето защо се препоръчва удвояване на дозата след едноседмично лечение, следващо увеличение след 3 седмичен интервал, като окончателно трябва да се увеличи до 10 mg. Обичайно поддържащата доза е 10 mg ramipril дневно.

Дозиране при бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <60 ml/ min или серумна концентрация на креатинина > 1.2 mg/ dl): Началната доза е 1.25 mg ramipril веднъж дневно сутрин. Обичайната поддържаща доза е 2.5 mg ramipril дневно. Максималната доза от 5 mg ramipril дневно не бива да бъде превишавана.

Ramipril може да се дава с или без храна и трябва да се приема с достатъчно количество течност. Абсорбцията на активното вещество ramipril не се повлиява значимо от храната.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда препоръчителната дневна доза трябва да се дава в два отделни приема сутрин и вечер. В другите случаи дневната доза може да се приема веднъж дневно сутрин.

При пациенти с остър инфаркт на миокарда и последваща сърдечна недостатъчност лечението с ramipril трябва да започне най-рано на втория ден след инфаркта, но не по-късно от 10-ия ден. Продължителността на лечението с ramipril не бива да бъде по-кратка от 15 месеца.

4.3. Противопоказания

CORPRIL (RAMIPRIL) е противопоказан:

- При пациенти със свръхчувствителност към ramipril, друг ACE инхибитор или някое от помощните вещества на продукта
- При пациенти с анамнеза за ангионевротичен едем (например свързан с предхождащ прием на ACE инхибитор)
- При пациенти със стеноза на бъбречната артерия (билатерална стеноза на бъбречната артерия и унилатерална стеноза на бъбречната артерия при единствен бъбрек)
- След бъбречна трансплантация
- При пациенти с хемодинамично значима стеноза на аортната или митралната клапи или хипертрофична миокардиопатия
- Тежка сърдечна недостатъчност (IV клас по NYHA) и нестабилна ангина пекторис
- При пациенти с първичен хипералдостеронизъм
- По време на бременност (трябва да се изключи в началото на лечението и избягва по време на лечение)
- По време на кърмене

При лечение с ramipril на лека до умерена сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда следните контраиндикации трябва да се имат предвид:



- Персистираща хипотония (систолично кръвно налягане под 90 mm Hg);
- Ортостатизъм (спадане на систоличното кръвно налягане с повече или равно на 20 mm Hg след 1 минута в седнало положение);
- Нестабилна стенокардия;
- Животозастрашаващи вентрикулни аритмии;
- Cor pulmonale

Поради липсата на достатъчно опит с лечението с ramipril, той не бива да се прилага при:

- Случаи на нефропатия, лекувана със стероиди, нестероидни противовъзпалителни, имуномодулатори и/или цитотоксични продукти
- Случаи на диализа
- При първична хепатопатия или чернодробна недостатъчност
- При пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- При деца

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Приложението на ramipril при екстракорпорално лечение, при което има директен контакт на кръв с отрицателно заредени повърхности (например диализа или хемофилтрация с определен вид мембрани за диализа или LDL-афереза с декстран сулфат) може да доведе до тежки анафилактични реакции, довеждащи до животозастрашаващ шок. Тези симптоми могат също така да се появят в случаи на десенсибилизираща терапия при ухапване от насекоми (пчели или оси). Ето защо по време на лечение с ramipril не бива да се провеждат диализа или хемотрансфузия с поли (акрилонитрил, натрий-2-метилаллилсулфонат) - високопропускливи мембрани (например AN69), а също и LDL-афереза с декстран сулфат и десенсибилизираща терапия с hymenoptera venoms.

В случай на животозастрашаващ ангионевротичен едем със засягане на език, глотис и/или ларинкс, се препоръчват следните спешни мерки:

Незабавно подкожно приложение на 0.3-0.5 mg epinephrine или бавната му венозна апликация в количество от 0.1 mg. Внимателно да се следят ЕКГ и кръвното налягане, след което се препоръчва системно приложение на глюкокортикоиди.

Препоръчва се също така приложението на антихистамини и H₂-рецепторни антагонисти. В случаи на известен недостиг на C₁ инактиватор може да се обмисли употребата на същия.

Пациентът трябва да се настаня в болница и трябва да се наблюдава поне 12-24 часа, като изписването става след пълно изчезване на симптомите.

Ramipril трябва да се прилага само след внимателна преценка на ползата срещу риска, като редовно се проследяват клиничните и лабораторни показатели в случай на:

- Клинично значими електролитни нарушения;
- Нарушен имунен отговор или заболяване на съединителната тъкан (например lupus erythematoses, склеродермия);
- Съпътстващо лечение с имunosупресори (например кортикостероиди, цитостатици, антиметаболити), алопуринол, прокаинамид или литий.



При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензиновата система съществува риск за внезапна хипотония и увредена бъбречна функция вследствие на ACE-инхибиция. Ако на такива пациенти се дава ramipril за пръв път или в високи дози, то кръвното им налягане трябва да се проследява внимателно до изключване появата на по-нататъшна остра хипотония.

Повишена активност на ренин-ангиотензиновата система може да се очаква при:

- Пациенти с предхождащо лечение с диуретици;
- Пациенти с водно-солеви недостиг;
- Пациенти с тежка хипертония;
- Пациенти със сърдечна недостатъчност, особено след остър инфаркт на миокарда;
- Пациенти с левокамерна входна или изходна обструкция (например стеноза на аортната или митралната клапа, хипертрофична миокардиопатия);
- Пациенти с хемодинамично значима стеноза на бъбречната артерия (може да се наложи прекратяване на съществуващата диуретична терапия)

Също така преди началото на лечение с ramipril трябва да се провежда особено внимателно мониториране при пациенти в следните случаи:

- Напреднала възраст (над 65 години)
- Съществуващ голям риск за развитие на нежелано високо спадане на кръвното налягане (например при пациенти с коронарна или церебрална стеноза)

Преценката трябва да включва измерване на бъбречната функция преди началото на лечението с ramipril. Тази преценка е особено препоръчителна през първите седмици на лечението при пациенти с:

- Сърдечна недостатъчност
- Унилатерална стеноза на бъбречната артерия (в тези случаи леко повишаване на серумния креатинин може да е показател за недостатъчна функция на засегнатия бъбрек);
- Увредена бъбречна функция. При тези пациенти се изисква по-чест контрол на серумния калий

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени взаимодействия могат да възникнат при съвместното приложение на ramipril или други ACE-инхибитори с лекарствени продукти и/или вещества изброени по-долу:

- *Калий, калий-съхраняващи диуретици (например амилорид, триамтерен, спиронолактон):* Повишаване на серумния калий (хиперкалиемия). Ако се наложи съвместната употреба на тези продукти, те трябва да се прилагат внимателно, а серумният калий да се проследява редовно.
- *Антихипертензивни продукти (особено диуретици) и други продукти с антихипертензивен ефект (например нитрати, трициклични антидепресанти):* Засилване на антихипертензивното действие на ramipril. Ако се наложи съвместната употреба на тези продукти серумният натрий да се проследява редовно.
- *Хипнотици, наркотици, анестетици:* увеличено хипотензивно действие; анестезиологът трябва да бъде уведомен за лечението с ramipril.



- *Вазопресорни симпатикомиметици* (например *епинефрин*): Възможен е намален антихипертензивен ефект на ramipril. Препоръчва се стриктен контрол с измерване на кръвното налягане.
- *Алопуринол, прокаинамид, цитостатици, имunosупресанти, системни кортикостероиди и други продукти, повлияващи хемограмата*: Увеличена възможност от хематологични реакции, особено намаляване на левкоцитите и левкопения.
- *Литий*: Повишен серумен литий и последващо увеличаване на неговата кардиотоксичност и невротоксичност. Изисква се редовно проследяване на серумния литий.
- *Перорални антидиабетици (например сулфониурейни/ бигваниди), инсулин*: Поради възможното намаляване на инсулиновата резистентност се засилва хипогликемичния ефект на ramipril с последващ риск от хипогликемия. В началото на лечението се препоръчва много стриктен контрол на кръвната захар.
- *Нестероидни противовъзпалителни продукти (например индометацин, ацетилсалицилова киселина)*: Възможно намаляване на хипотензивния ефект на ramipril; възможно намаляване на бъбречната функция и увеличаване на серумния калий.
- *Хепарин*: Възможно е увеличаване на серумния калий.
- *Натриев хлорид*: намаляване на хипотензивния ефект и намален ефект на ramipril при симптоматичното овладяване на сърдечната недостатъчност.
- *Алкохол*: Усилване на хипотензивния ефект и ефектите на алкохола.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на приложението на ramipril по време на бременност при човека не е достатъчно проучена.

Употребата на ACE инхибитори при бременни жени се свързва с фетален синдром, включващ тежка хипоплазия на черепа, забавяне на интраутеринния растеж, олигохидрамнион, неонатална анурия, което може да доведе до неонатална смърт, вероятно предизвикана от хипотензивния ефект върху плода по време на втория и третия месец на бременността. При навременната подмяна на антихипертензивния продукт през първия триместър на бременността може да се избегнат тези ефекти. Ето защо преди началото на лечението с ACE инхибитор като ramipril, трябва да се изключи възможна бременност. В случай на възникване на бременост по време на лечение с този продукт, възможно най-скоро трябва а се намери алтернативна терапия с по-нисък риск за детето, като се изисква медицинско наблюдение, поради това че приложението на ramipril, особено през последните 6 месеца на бременността може да доведе до увреждане на плода, както и до фатални последици.

Ramipril се секретира в кърмата. Няма достатъчно опит с лечението с този продукт по време на лактация. Ето защо ACE инхибитори като ramipril не бива да се прилагат по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Особено в началото на лечението, в случай на увеличаване на дозата и смяна на лекарствения продукт, както и в комбинация с алкохол.



Като резултат от индивидуалните реакции, лечението с ramipril може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Това може да възникне в началото на лечението; при увеличаването на дозата или при промяна на терапията с друг продукт, както и при едновременната употреба на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Оценка на честотата:

Често срещани: > 10 %

Обичайни: 1- 10 %

Необичайни: 0.1 – 1 %

Редки: 0.01 – 0.1%

Много редки: < 0.01 %

При пациенти, лекувани с ramipril или друг ACE – инхибитор могат да възникнат следните нежелани лекарствени реакции:

Сърдечносъдова система: Рядко възниква нежелано изявено спадане на кръвното налягане, придружено от замаяване, изпотяване, слабост и нарушено зрение, особено в началото на терапията с ramipril, както и при пациенти с водно-електролитни загуби (например при прекомерен прием на диуретици), сърдечна недостатъчност, особено след остър инфаркт на миокарда, тежка хипертония и след увеличаване дозата на ramipril и/ или диуретици. Рядко е наблюдаван и синкоп. Във връзка с нарастващата хипотония могат да възникнат следните нежелани реакции: тахикардия, палпитации, стенокардия; в индивидуални случаи – инфаркт на миокарда, преходен исхемичен пристъп, исхемичен мозъчен инсулт. Могат да възникнат сърдечни аритмии или да се влошат съществуващи такива. По време на лечение с ramipril могат да се влошат циркулаторните смущения поради съдова стеноза.

Отделителна система: Понякога могат да възникнат смущения в бъбречната функция или да бъдат потенцирани, много рядко може да възникне бъбречна недостатъчност. Съществуват редки доклади за протеинурия, придружена с увреждане на бъбречната функция.

Дихателна система: докладвани са случаи на суха кашлица, рядко бронхоспазм, диспнея, бронхит, синусит или ринит. В единични случаи ACE инхибиторите предизвикват ангионевротичен едем на ларинкса, фаринкса и/ или езика.

Гастроинтестинална система/ Черен дроб: гастралгия, гадене, усещане за притискане в епигастриума (в някои случаи повишени панкреасни ензими) и нарушено храносмилане, повръщане, диария, запек и загуба на апетит са докладвани рядко. В редки случаи могат да възникнат стоматит, глосит, възпаление на гастроинтестиналния тракт, сухота на устната лигавица и жажда.

В редки случаи при употреба на ACE инхибитори е наблюдаван синдром, започващ с холестаза и жълтеница. Докладвана е последваща чернодробна цироза (понякога с фатален изход). В случай на жълтеница или значително покачване на чернодробните ензими, лечението с ramipril трябва да се прекрати и да се проведе внимателно проследяване на болния.

По време на лечение са докладвани единични случаи на чернодробни разстройства (включващи остра бъбречна недостатъчност), хепатит, панкреатит и (суб)илеус.



Кожа: Могат да възникнат реакции на кожата и мукозните мембрани (например под формата на алергични реакции) като екзантем (в единични случаи макулопапулозен или лихеноиден екзантем или ендантем), уртикария, пруритус или ангионевротичен едем на устните, лицето и/или крайниците и да се наложи прекратяване на лечението с ramipril. Могат да се получат малки ангионевротични отоци в коленните стави.

Докладвани са единични случаи на тежки кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или епидермална некролиза. Рядко са докладвани пемфигус, прогресия на псориазис, псориазни или пемфигоидни кожни лезии, фоточувствителност, изчервяване, конюнктивит, алопеция, онихолиза, васкулит и потенциране или индукция на Raynaud- симптоми.

Някои кожни лезии могат да се асоциират с треска, артралгия/ артрит, васкулит, еозинофилия и/или увеличени стойности на ANA.

При съмнение за тежки кожни реакции пациентите трябва да бъдат предупредени да уведомят лекуващия лекар възможно най-скоро. Изисква се по възможност незабавно прекратяване на приема на ramipril.

По време на лечение с ACE инхибитори могат да възникнат анафилактични и анафилактоидни реакции към крилати насекоми с тежък прогрес.

Нервна система: Рядко могат да възникнат главоболие, умора, замаяност (рядко) и сомнолентност, депресия, смущения в съня, импотентност, намалено либидо, парестезия, смущения в баланса, случаи на обърканост, тревожност, нервност, неспокойствие, тремор, тинитус, дизопия и промяна или загуба на вкуса.

Други нежелани реакции: В единични случаи могат да възникнат мускулни спазми, миалгия, артралгия или треска.

Промени в кръвната картина, лабораторни показатели: Рядко могат да възникнат понижаване на хемоглобина, хематокрита, броя на левкоцитите или тромбоцитите. Особено при пациенти с увредена бъбречна функция, колагеново заболяване или пациенти на лечение с алопуринол, прокаинамид или имunosупресори са описани случаи на анемия, тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия, агранулоцитоза (в единични случаи) или панцитопения. Съществуват редки доклади за повишени стойности на ANA.

В единични случаи са докладвани хемолитична анемия, също така във връзка с недостига на глюкозо-6- фосфохидрогеназа.

Особено при пациенти с бъбречни увреждания могат да се увеличат серумните концентрации на урея, креатинин и калий (хиперкалиемия); а серумните концентрации на натрий да се намалят. При пациенти, страдащи от захарен диабет е докладвано увеличение на серумния калий. В урината може да се увеличи екскрецията на протеини. Рядко може да възникне покачване на серумния билирубин и чернодробните ензими.

По време на лечение с ramipril гореизброените лабораторни показатели трябва да се наблюдават внимателно, особено в началото на терапията. При пациенти с увредена бъбречна функция, колагеново заболяване или пациенти съпътстващо лекувани с продукти модифициращи кръвната картина (например имunosупресори, цитостатици, алопуринол, прокаинамид) се изисква оценяване на серумните електролити, серумния креатинин и пълната кръвна картина (особено брой на левкоцити).

В случай на треска, увеличени лимфни възли и/или ангина по време на терапия с ramipril се изисква незабавна оценка на белия кръвен ред.



4.9. Предозиране

Могат да възникнат следните симптоми независимо от количеството при предозиране: тежка хипотония, брадикардия, колапс, смущения на електролитния баланс, бъбречна недостатъчност.

В случай на предозиране/ интоксикация, в зависимост от тежестта на симптомите трябва да се предприемат подходящите мерки. Освен мерките за елиминиране на ramipril (например стомашен лаваж, приложение на абсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след приема на ramipril) се изисква непосредствено наблюдение на виталните показатели в интензивно отделение. Ramipril се диализира слабо. В случай на хипотония трябва да се приложи физиологичен разтвор и плазмозаместители, а ако тези мерки не са успешни, може да се приложат интравенозно катехоламини. Може да се обмисли лечение с ангиотензин II. В случай на брадикардия, резистентна на терапия, трябва да се постави пейсмейкър. Непрекъснато трябва да се проследяват серумните електролити и нивата на креатинина.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Механизъм на действие

Ramipril се метаболизира до ramiprilat от естеразите в черния дроб. Ramipril инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (ACE). ACE е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I във вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Инхибицията на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II в плазмата и тъканите, което води до понижаване на алдостероновата секреция и увеличаване на серумния калий. Отстраняването на негативната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция води до повишена плазмена активност на ренина.

Тъй като ACE разгражда брадикинина, който е мощен вазопресорен пептид, инхибицията на ACE от ramipril води до увеличена активност на циркулиращия и локалния каликреин-кинин (и по този начин активиране на простагландиновата система).

Предполага се, че този механизъм играе роля в хипотензивния ефект и нежеланите лекарствени реакции на ACE инхибиторите.

Приложението на ramipril на пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение в еднаква степен без компенсаторна тахикардия.

В проучвания на хемодинамиката ramipril е показал значителна редукция на периферното съдово съпротивление. Не са наблюдавани промени в бъбречния кръвен ток и нивото на гломерулна филтрация.

В клинични проучвания ramipril е понижил кръвното налягане за 1.5 часа след перорална доза, като максимално понижаване на кръвното налягане се постига от 5 до 9 часа. Антихипертензивният ефект при определено дозиране може да се достигне след 3-4 седмици. При препоръчителни дози антихипертензивният ефект



трае през периода на лечението. Внезапното прекратяване на ramipril не се свързва с бързо покачване на кръвното налягане.

Проучвания на хемодинамиката при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали, че ramipril намалява периферната артериална резистентност и повишава венозния капацитет. Вследствие се понижава налягането на пълнене. При терапия с ramipril са описани повишаване на сърдечния дебит, индекса на сърдечна честота и капацитета при натоварване.

Резултатите от плацебо- контролирано проучване с 2000 пациенти, страдащи от лека до умерена сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда (2- 9 дни) са показали, че ramipril е намалил смъртността в сравнение с плацебо с около 27 %.

5.2. Фармакокинетични данни

След перорално приложение на ramipril бионаличността му варира от 15 % за 2.5 mg и 28 % за 5 mg. Бионаличността на активния метаболит ramiprilat след перорално приложение на 2.5 mg и 5 mg ramipril е около 45 %, изчислена спрямо интравенозно приложени 2.5 mg и 5 mg ramipril.

Резорбцията на ramipril е бърза и не се повлиява от приема на храна. Елиминирането се изразява с време на полуживот от около 1 час. След резорбиране ramipril бързо се трансформира основно в черния дроб в активния метаболит ramiprilat, достигайки върхова плазмена концентрация в рамките на 2- 4 часа след перорален прием. Елиминирането на ramipril показва различни фази. През фазите на разпределение и елиминиране плазмените концентрации на ramipril намаляват с време на полуживот от около 3 часа. Следва преходна фаза с време на полуживот от около 15 часа, след което настъпва терминална фаза с много ниски плазмени концентрации и време на полуживот от 4- 5 дни. Продължителната терминална фаза на елиминиране се предизвиква от бавното отделяне на ramiprilat и наситената връзка с ACE. In vitro е измерен дисоциационен полуживот от около 10.7 часа. Въпреки дългия терминален период на елиминиране, steady state концентрациите при плазмени концентрации на ramiprilat оставащи постоянни по време на многократно прилагане на ramipril в доза 2.5 и повече mg се достигат в рамките на 4 дни. Ето защо клинично съотнесеното време на полуживот след многократно дозиране се измерва на 13- 17 часа. Обемът на разпределение е около 90 литра, а относителният обем на разпределение на ramiprilat е около 500 литра. Свързването със серумните протеини е около 73% за ramipril и около 56 % за ramiprilat.

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/ min), бъбречното елиминиране на ramiprilat се намалява, като бъбречният клирънс на ramiprilat спада пропорционално на креатининовия клирънс. Ето защо при тези пациенти плазмените концентрации на ramiprilat са по- високи отколкото при здрави индивиди. В по- високи дози (10 mg), нарушената чернодробна функция води до забавена активация на ramipril до ramiprilat и до по- бавното елиминиране на последния.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, след двуседмично лечение с 5 mg ramipril води до покачване на плазмената концентрация на ramiprilat и увеличаване на стойностите на площта под кривата концентрация- време (AUC) с 1.5- 1.8 пъти.

При пациенти в напреднала възраст (65- 76 години) кинетиката на ramipril и ramiprilat е подобна на тази при млади, здрави индивиди.



След перорално прилагане на радиоактивно белязан ramipril, 39 % от радиоактивността се отчита във фекалиите и около 60 % в урината. След интравенозно прилагане на ramipril, между 50% и 60 % от дозата се открива в урината под формата на ramiprilat и неговите метаболити. Ако ramiprilat се прилага венозно, приблизително 70 % от дозата се открива в урината под формата на ramiprilat и неговите метаболити. При пациенти с билиарен дренаж, практически равни съотношения се откриват в урината и жлъчката в рамките на 24 часа след перорално приложение на 5 mg ramipril.

Благодарение на подчертаната активация/ метаболизиране при първо преминаване след перорален прием, в урината може да бъде открито съвсем малко количество непроменен ramipril. Освен, че се активира до получаване на ramiprilat, ramipril също се разпада до неактивен дикетопиперазин и се глюкорунира. Ramiprilat също се глюкорунира и се превръща в дикетопиперазин. С изключение на ramiprilat, всички метаболити и самият ramipril са фармакологично неактивни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност: Стойностите на LD₅₀ след перорално приложение на ramipril са над 10,000 mg/ kg при мишки и плъхове и над 1,000 mg/ kg при хрътки.

Хронична токсичност: Провеждани са изследвания на хронична токсичност на ramipril при плъхове, кучета и маймуни. Хроничното прилагане на 40 mg/ kg ramipril при плъхове е довело до анемия и електролитни изменения в плазмата. При дози по- високи от 3.2 mg/ kg са се появили морфологични бъбречни лезии (атрофия на дисталните тубули). Тези ефекти се дължат на фармакодинамичните качества на ACE инхибиторите. Атрофията на дисталните тубули е била наблюдавана само при плъхове, но не и при кучета и маймуни.

При кучета и маймуни особено при дози от 250 mg/ kg и повече е наблюдавано значително уголемяване на юктагломерулния апарат. Това може да се счита като индиректно доказателство за фармакодинамичната активност на ramipril в инхибирането на ангиотензин- конвертиращия ензим (повишена продукция на ренин).

Има доказателства за изменение на кръвната картина и електролитите също при кучета и маймуни.

Карциногенеза и мутагенеза: Дългосрочни изследвания с ramipril при мишки и плъхове не са показали неопластична активност. При по- високи дози е наблюдавана увеличена поява на оксифилни клетки в бъбречните тубули, особено при мъжки плъхове. Това корелира на възрастово зависимите морфологични промени в случаите на хронична бъбречна недостатъчност.

Подробни изследвания на мутагенезата при различни видове не са показали карциногенен ефект.

Фертилност: Ramipril не е показал токсичен ефект върху репродуктивността при проучване с плъхове, зайци и маймуни.

Прилагането на ramipril върху плъхове по време на феталния период и лактация води до необратимо бъбречно увреждане (пиелектазия) на поколението при дози от 10 mg/ kg дневно.

Не е наблюдавано нарушение на плодовитостта при мъжки и женски плъхове. Ramipril се екскретира в кърмата.

До този момент няма натрупан опит за употребата на ramipril по време на лактация при човека.



Имунотоксичност: Изследванията на имунотоксичните свойства на ramipril не са показали значими ефекти.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol, microcrystalline cellulose, pregelatinised maize starch, sodium stearyl fumarate, hypromellose, hydroxypropyl cellulose- L

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са докладвани.

6.3. Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C в оригиналната опаковка. Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от алуминиево фолио, ламинирано с LDPE по 10 таблетки. Картонена кутия с 3 блистера.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Ranbaxy Laboratories Limited,
Devika Towers, Nehru Place,
New Delhi – 100019,
India

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Октомври, 2002 г.

