

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tritace 10

Тритейс 10

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 10 mg ramipril.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- За намаляване на риска от миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или сърдечно-съдова смърт при пациенти с увеличен сърдечно-съдов риск, като изявена исхемична болест на сърцето, захарен диабет с поне още един допълнителен рисков фактор, периферна оклузивна артериална болест или с анамнеза за мозъчен инсулт.
- Лека до умерена сърдечна недостатъчност (клас II и III по NYHA) след остър миокарден инфаркт (от 2 до 9 ден).
- Всенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Забележки:

В началото на лечението с Tritace 10 mg таблетки може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане, особено при пациенти със загуба на соли и/или течности (напр. повръщане, диария, лечение с диуретици), сърдечна недостатъчност – особено след остър миокарден инфаркт или тежка хипертония.

Загубите на соли и/или течности трябва да бъдат коригирани преди началото на лечението с Tritace 10 mg таблетки и получаваните до момента диуретици трябва да бъдат намалени или спрени поне 2-3 дни предварително. (В случаи на пациенти със сърдечна недостатъчност, това трябва да се прецени спрямо риска от обемно претоварване).

Лечението на тези пациенти трябва да се започне с най-ниската еднократна доза от 4,75 mg ramipril сутрин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код РУ	1152 / 03.12.04.
Одобрено:	N=8/20.11.2004



След прилагане на първата доза, също и когато дозата на ramipril и/или бримковите диуретици се увеличи, пациентите трябва да се държат под медицинско наблюдение в продължение на поне 8 часа, с оглед да се избегне неконтролирана хипотензивна реакция. В случаи на по-възрастни пациенти (над 65 години), реакцията спрямо ACE инхибиторите може да е по-изразена в сравнение с тази при по-млади пациенти. Поради тази причина, при по-възрастни пациенти, както и при пациенти специално изложени на риск от нежелано значително понижаване на кръвното налягане (напр. пациенти със стеноза на коронарните съдове или съдовете кръвоснабдяващи мозъка), трябва да се избере най-ниската начална доза (1,25 mg ramipril дневно).

При пациенти с малигнена хипертензия, или в случаи на сърдечна недостатъчност – особено след остър миокарден инфаркт – лечението с Tritase 10 mg таблетки трябва да се започне в болнични условия.

Освен ако не са дадени други предписания, важат следните насоки за дозиране при пациенти с нормална бъбречна функция:

За намаляване на риска от миокарден инфаркт, инсулт или сърдечно-съдова смърт при пациенти с повишен сърдечно-съдов риск

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg ramipril веднъж дневно. Фармацевтични форми със съответна подходяща дозировка са налични за тази цел. В зависимост от поносимостта, дозата се повишава постепенно. Препоръчва се дозата да се удвои след една седмица и след още 3 седмици да се увеличи до обичайната поддържаща доза от 10 mg ramipril.

Лека до умерена сърдечна недостатъчност (клас I и III по NYHA) след остър (от 2 до 9 ден) миокарден инфаркт

Забележка:

При тези показания, корекции в лечението с Tritase 10 mg таблетки трябва да се извършват само в болнични условия при хемодинамично стабилни пациенти.

Пациентите със съпътстващо антихипертензивно лечение трябва да се следят много внимателно с оглед да се избегне понижаване на кръвното налягане.

Началната доза обикновено е 2,5 mg ramipril сутрин и вечер (5 mg ramipril дневно). Ако пациентът не понася от тази доза (напр. Прекомерно понижаване на кръвното налягане), тя трябва да се намали на 1,25 mg ramipril сутрин и вечер (2,5 mg ramipril дневно).

Дозата може да се увеличи, в зависимост от състоянието на пациента. Тя може да се удвои в интервал от 1-2 дни до максимална дневна доза по 5 mg ramipril сутрин и вечер (10 mg ramipril дневно).



Есенциална хипертония

Началната доза обикновено е 2,5 mg ramipril сутрин. В общия случай, това е и поддържащата доза. Ако тази доза не нормализира кръвното налягане в рамките на 3 седмици или повече, лекарят може увеличи дозата до 5 mg ramipril дневно.

Фармацевтични форми със съответната подходяща дозировка са налични за тази цел. Максималната доза е 10 mg ramipril дневно.

Ако кръвното налягане не се нормализира с доза 5 mg ramipril дневно, трябва да се обмисли включване на, напр. диуретик или калциев антагонист. По този начин се увеличава понижаваният кръвното налягане ефект на ramipril.

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 60 ml/min)

Началната дневна доза е 1,25 mg ramipril сутрин. Обикновено поддържащата доза е 2,5 mg ramipril дневно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 5 mg ramipril дневно. Фармацевтични форми със съответната подходяща дозировка са налични за тази цел.

Tritase 10 mg таблетки може да се приема с много течности преди, по време на или след хранене. Абсорбцията на активното вещество ramipril не се повлиява значимо от храната. След остър миокарден инфаркт, пациентите със сърдечна недостатъчност отначало трябва да приемат назначената дневна доза на два отделни приема (сутрин и вечер). В други случаи дневната доза може да се вземе на един прием сутрин.

При пациенти развили сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт, лечението с Tritase 10 mg таблетки трябва да започне не по-рано от 2 дни след инфаркта и не по-късно от 10-я ден след инфаркта.

Препоръчва се също Tritase 10 mg таблетки да се приема поне 15 месеца.

4.3 Противопоказания

Tritase 10 mg таблетки не трябва да се приема в следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество ramipril, друг ACE инхибитор или някое от помощните вещества съдържащи се в Tritase 10 mg таблетки
- анамнеза за ангионевротичен оток (вроден или идиопатичен, напр. вследствие предходно лечение с ACE инхибитор)
- стеноза на бъбречната артерия (двустранно или в случай на единичен бъбрек – едностранно)
- след бъбречна трансплантация



- хемодинамично значима стеноза на аортната или митралната клапи, или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- първичен хипералдостеронизъм
- бременност (трябва да се изключи преди лечението и трябва да се вземат контрацептивни мерки)
- кърмене (необходимо е отбиване на детето).

Когато таблетките Tritace 10 mg се използват при лека до умерена сърдечна недостатъчност, след остър миокарден инфаркт, важат следните допълнителни противопоказания:

- персистираща хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg)
- ортостатична дисрегулация
- тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA)
- нестабилна стенокардия
- животозастрашаващи камерни аритмии
- белодробно сърце

Поради липса на терапевтичен опит, Tritace 10 mg таблетки не трябва да се използва при следните обстоятелства:

- нефропатия лекувана със стероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, имуномодулатори и/или цитотоксични вещества
- диализа
- първично чернодробно заболяване или нарушена чернодробна функция
- нелекувана, декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- деца.

Едновременната употреба на таблетки Tritace 10 mg или други ACE инхибитори и екстракорпорални курсове на лечение, които водят до контакт с кръв с отрицателно заредени повърхности, трябва да се избягва, тъй като е налице риск от анафилактични реакции до степен животозастрашаващ шок (вж. следните примери):

Диализа или хемофилтрация с поли(акрилонитрил, натрий-2-метилаллил-сулфонат) мембрани с висок поток (напр. AN 69) и LDL (липопротеин с ниска плътност) афереза с декстран сулфат, не трябва да се извършват по време на лечение с Tritace 10 mg таблетки. Ако се наложи спешна диализа или хемофилтрация, или LDL афереза, първо лечението трябва да се промени с друг подходящ за съответните показания лекарствен продукт – не ACE инхибитор – или трябва да се използва различна диализна мембрана.

Десенсибилизираща терапия срещу отрова на насекоми (напр. пчели или оси) и едновременното прилагане на ACE инхибитор може да отключи анафилактични реакции (напр. понижаване на кръвното налягане, диспнея, повръщане, кожни алергични реакции),



които в някои случаи могат да са животозастрашаващи. Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат също и след ухапвания от насекоми (като напр. ужилвания от пчели или оси).

Ако се налага десенсибилизация за отрови на насекоми, АСЕ инхибиторът трябва да бъде временно заменен с подходящ лекарствен продукт от друг лекарствен клас.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Tritase 10 mg таблетки трябва да се спре незабавно в случай, че по време на лечението възникне ангионевротичен оток. Ангионевротичният оток получен от АСЕ инхибиторите може да обхване ларинкса, фаринкса и/или езика (вж. точка 4.9). Могат да възникнат също ангионевротични отоци на устните, езика, лицето, крайниците или червата.

Tritase 10 mg таблетки може да се използва само ако ползата подчертано надвишава риска и при редовно проследяване на представителни лабораторни параметри в следните случаи:

- клинично значими електролитни нарушения
- нарушен имунен отговор или заболяване на съединителната тъкан (напр. лупус еритематозес, склеродермия)
- съпътстващо системно лечение с лекарствени продукти, които потискат имунния отговор (напр. кортикостероиди, цитостатици, антимаболити), алопуринол, прокаинамид или литий.

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензиновата система има риск от внезапно, подчертано понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция в резултат от АСЕ инхибирането. В подобни случаи, ако Tritase 10 mg таблетки се използва за първи път или във високи дози, кръвното налягане трябва да се проследява интензивно до момента, в който вече не се очаква друго остро понижение на кръвното налягане.

По-висока активност на ренин-ангиотензиновата система може да се очаква например при:

- пациенти лекувани дълго с диуретици
- пациенти със загуба на соли и/или течности
- пациенти с тежка хипертония
- пациенти със сърдечна недостатъчност, особено след остър миокарден инфаркт
- пациенти с обструкция на левокамерния приток или отток (напр. аортна стеноза или митрална стеноза, хипертрофична кардиомиопатия)
- пациенти с хемодинамично значима стеноза на бъбречната артерия. (възможно е да се наложи прекратяване на провежданото диуретично лечение.)



В началото на лечението следните групи пациенти също трябва да бъдат особено внимателно проследявани:

- пациенти в напреднала възраст (на възраст над 65 години)
- пациенти изложени на особено висок риск от рязко понижаване на кръвното налягане (напр. пациенти със стеноза на коронарни съдове или съдовете кръвоснабдяващи мозъка).

Преди прилагане на Tritase 10 mg таблетки трябва да се изследва бъбречната функция. Особено през първата седмица от лечението, се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Това се отнася специално за:

- пациенти със сърдечна недостатъчност
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия (в този случай дори леко покачване на серумния креатинин може да означава недостатъчност на засегнатия бъбрек)
- пациенти с нарушена бъбречна функция – необходимо е редовно проследяване концентрацията на серумния калий.

Проверки на серумните електролити и концентрациите на серумния креатинин, както и на кръвната картина (особено броя на белите кръвни клетки) са препоръчителни през кратки интервали, особено в началото на лечението и в случаи на рискови пациенти (пациенти с бъбречни нарушения, съединително-тъканни заболявания) или лекувани с други лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат промени в кръвната картина (напр. имunosупресори, цитостатици, алопуринол или прокаинамид).

Ако в курса на лечение с Tritase 10 mg таблетки възникнат симптоми като фебрилитет, увеличаване на лимфните възли и/или възпаление на гърлото, незабавно трябва да се изследва броят на белите кръвни клетки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните взаимодействия са описани по време на едновременното прилагане на Tritase или други АСЕ инхибитори с лекарствата и/ или веществата, споменати по-долу :

- калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен, спиронолактон) : по-изразено повишаване на серумния калий. Едновременното лечение с калий-съхраняващи диуретици или калиеви соли изисква стриктно проследяване на серумния калий.
- антихипертензивни средства (специално диуретици) и други вещества с потенциал да понижават кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти): потенцира се антихипертензивния ефект Tritase 10 mg таблетки. Препоръчва се



редовно проследяване на серумния натрий при пациенти, подложени на едновременно лечение с диуретици.

- хипнотици, наркотици, анестетици: по-подчертано понижаване на кръвното налягане (ако се наложи, уведомете анестезиолога за лечението с Tritase 10 mg таблетки).
- Вазопресорни симпатикомиметици (напр. адреналин): могат да отслабят антихипертензивния ефект на Tritase 10 mg таблетки. Препоръчва се особено стриктно наблюдение на кръвното налягане.
- алопуринол, прокаинамид, цитостатици, имуносупресори, системни кардиотоници и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина: повишена вероятност от хематологични реакции, особено понижаване броя на левкоцитите в кръвта, левкопения.
- литий: серумните концентрации на литий са повишени, а оттук и кардио- и невротоксичността на лития се потенцира (необходимо е редовно проследяване на серумните концентрации на литий).
- перорални противодиабетни средства (напр. сулфанилурейни продукти, бигваниди), инсулин: поради вероятност от намаляване на инсулиновата резистентност, понижаваният кръвната захар ефект се усилва от Tritase 10 mg таблетки с риск от хипогликемия. (В началото на лечението се препоръчва особено внимателно мониториране на нивото на кръвната захар.)
- нестероидни противовъзпалителни средства, аналгетици (напр. индометацин, ацетилсалицилова киселина): възможно е да се намали антихипертензивния ефект на Tritase 10 mg таблетки; вероятност от повишаване на риска от нарушаване на бъбречната функция и повишаване концентрациите на серумния калий.
- хепарин: вероятност от повишаване концентрациите на серумния калий.
- натриев хлорид: отслабване ефекта на рамиприл на понижаване на кръвното налягане и на ефекта му да облекчава симптомите на сърдечна недостатъчност.
- алкохол: потенцира се понижаването на кръвното налягане и ефекта на алкохола.

4.6 · Бременност и кърмене

Бременност

Tritase не трябва да бъде прилаган по време на бременност (виж. също т.4.3.

Противопоказания). Ето защо, преди започване на лечението, трябва да се изключи възможна бременност. Забременяването трябва да се избягва в случаите, в които лечението с АСЕ-инхибитори е наложително.

Ако се планира бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се прекъсне и да се замени с друго лечение.



Ако се установи бременност по време на лечението, Tritase трябва да се замени възможно най-рано с терапевтичен режим без АСЕ-инхибитори. В противен случай съществува риск от увреждане на фетуса.

Кърмене

Употребата на Tritase 10 mg таблетки е противопоказана по време на кърмене. Ако по време на кърмене лечението е наложително, децата трябва да бъдат отбити.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с този лекарствен продукт изисква редовни медицински прегледи.

Индивидуалните реакции се различават и реактивността на някои пациенти може да е така променена, че тяхната способност да шофират, работят с машини или работят без предпазно ограждение или стабилна опора на краката може да бъде нарушена. Това се отнася в още по-голяма степен за началото на лечението, когато се увеличава дозата, или се сменя лекарствения продукт и след консумация на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с Tritase 10 mg таблетки или други АСЕ инхибитори могат да възникнат следните нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени реакции се класифицират като:

Много чести: $\geq 10\%$

Чести: $\geq 1\% - < 10\%$

Не чести: $\geq 0,1\% - < 1\%$

Редки: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$

Много редки: $< 0,01\%$, включително изолирани случаи.

Нервна система

Не често се появява главоболие, отпадналост и нарушения в равновесието. Редки нежелани реакции са сънливост и сомнолентност, депресивни настроения, нарушения на съня, импотентност, загуба на либидо, обърканост, чувство на напрежение, нервност, безпокойство, тремор, слухови нарушения (напр. шум в ушите), размазано виждане, нарушения на обонянието и вкуса или преходна загуба на усещането за вкус. Много редки: може да възникнат парестезии.

Сърдечно-съдови

Не често, особено в началото на лечението с Tritase 10 mg таблетки и при пациенти със загуби на соли и/или течности (напр. предходно лечение с диуретици), сърдечна недостатъчност – особено след остър миокарден инфаркт - , тежка хипотония, но също и когато дозата на ramipril и/или диуретиците се повиши, може да се получи прекомерно



спадане на кръвното налягане (хипотония, ортостатични реакции) със симптоми като замайване, „олекване“ на главата (в някои случаи със загуба на концентрация), изпотяване, чувство на слабост, зрителни нарушения, рядко загуба на съзнание (синкоп).

Следните нежелани лекарствени реакции могат да бъдат свързани с подчертано понижаване на кръвното налягане: понякога тахикардия, редки случаи на сърцебиене и ангина пекторис, много рядко миокарден инфаркт, транзиторна исхемична атака, исхемичен инсулт. В редки случаи могат да възникнат или да се влошат сърдечните аритмии. В много редки случаи по време на лечение с Trifase 10 mg таблетки могат да се влошат циркулаторните нарушения, вследствие съдова стеноза.

Дихателна система

Често възниква суха непродуктивна кашлица. Рядко може да възникнат бронхоспазъм, диспнея, бронхит, синусит или ринит.

В редки случаи, ангионевротичният оток, отключен от АСЕ инхибитори може да прогресира и да обхване ларинкса, фаринкса и/или езика (вж. точка 4.9).

При чернокожи пациенти се съобщава за по-висока честота на ангиоедем по време на лечение с АСЕ инхибитори в сравнение с нечернокожи пациенти.

Стомашно-чревна система

Не често могат да възникнат гадене и загуба на апетит. В редки случаи възникват оплаквания от рода на стомашни болки, дискомфорт в епигастриума, храносмилателни смущения, повръщане, диария или запек. В много редки случаи се съобщава за чревен ангионевротичен оток.

Редки нежелани лекарствени реакции са възпаленията на лигавиците на устата, езика или гастро-интестиналния тракт, сухота в устата и жажда.

Описани са много редки случаи на панкреатит и (суб)илеус.

Чернодробни

Много редки са съобщенията по време на лечение с АСЕ инхибитори да възниква синдром, започващ с холестатична жълтеница и прогресиращ до чернодробна некроза (понякога със смъртен изход).

Описани са много редки случаи на чернодробна дисфункция (включително остра чернодробна недостатъчност) и хепатит.

В случай на жълтеница или подчертано повишение на чернодробните ензими, лечението с Trifase 10 mg таблетки трябва да се спре и пациентът да се остави под лекарско наблюдение.

Кожни, алергични реакции

Не често могат да възникнат кожни или лигавични реакции (например, като израз на алергична реакция) като обриви, уртикария или сърбеж, или ангионевротичен



оток, обхващащ устните, лицето и/или крайниците, което да наложи спирането на Tritase 10 mg таблетки. Възможни са също по-леки не ангионевротични отоци, например около глезенните стави.

Не често възниква конюнктивит; в редки случаи – зачервяване. В много редки случаи се описват тежки кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Наблюдавани са много редки случаи на макуло-папулозен екзантем или енантем, пемфигус, влошаване на псориазис, псориазис-подобни, пемфигоидни или лихеноидни кожни или лигавични лезии, фоточувствителност, алопеция, онихолиза, васкулит и влошавания или дебют на феномена на Raynaud. Някои от кожните реакции могат да са придружени от фебрилитет, миалгии, артралгия/артрит, васкулит, еозинофилия и/или повишени титри на антинуклеарни антитела.

При тежка кожна реакция, лекуващият лекар трябва незабавно да се уведоми и, ако е необходимо, лечението с Tritase 10 mg таблетки да се прекрати.

По време на лечение с ACE инхибитори, по-лесно възникват и са с по-тежко протичане реакциите на свръхчувствителност към отрови от насекоми.

Бъбреци

Не често може да се развие или да се усили бъбречно нарушение, което в много редки случаи да доведе до остра бъбречна недостатъчност. Много рядко се наблюдава протеинурия, понякога придружена от нарушение на бъбречната функция.

Мускулно-скелетни, системни и други

В много редки случаи могат да възникнат мускулни крампи, миалгия, артралгия или фебрилитет.

Промени в кръвната картина, лабораторни параметри

В редки случаи могат да се понижат: концентрацията на хемоглобин, хематокрит, броят на левкоцити или тромбоцити. Рядко – по-специално при пациенти с нарушена бъбречна функция, съединително-тъканни заболявания или съпътстващо лечение с алопуринол, прокаинамид или някои лекарства подтискащи имунния отговор – могат да се развият анемия, тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия, а в много редки случаи агранулоцитоза или панцитопения (напр. в резултат на миелосупресия). В много редки случаи се наблюдават повишени титри на антинуклеарни антитела.

Много редки са съобщенията за хемолiza / хемолитична анемия, също във връзка с дефицит на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа.

Не често, особено при пациенти с бъбречни нарушения, могат да се повишат концентрациите на урея и креатинин и в редки случаи на калия в серума, а серумната



концентрация на натрий да спадне. Повишаване на серумния калий е наблюдавано при пациенти със захарен диабет.

Не често може да се отбележи повишение на билирубина и концентрациите на чернодробните ензими; в редки случаи се повишават панкреатичните ензими в серума. В много редки случаи може да се открие повишена екскреция на протеини в урината.

Забележки:

Гореспоменатите лабораторни параметри трябва да бъдат проверени преди и на редовни интервали по време на лечението с Tritase 10 mg таблетки. (вж. също точка 4.4)

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

В зависимост от степента на предозиране, могат да възникнат следните симптоми: тежка хипотензия, брадикардия, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност.

Лечение на интоксикацията

При предозиране или интоксикация, терапевтичните мерки се ръководят от вида и времето на приложение, както и от типа и тежестта на симптомите.

Освен общите мерки, целящи елиминирането на ramipril (напр. стомашен лаваж, прилагане на адсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след приемане на Tritase 10 mg таблетки), в условията на интензивно звено трябва да се мониторира и коригира жизнените параметри. Ramipril се елиминира слабо чрез диализа.

В случай на хипотония, първо трябва да се извърши заместване с натриев хлорид и обемно заместване, но ако няма повлияване, трябва да се приложат интравенозни катехоламини. Може да се обмисли лечение с ангиотензин II. В случаи на рефрактерна брадикардия, трябва да се постави пейсмейкър.

Серумните концентрации на електролитите и креатинина трябва да се мониторира постоянно.

Спешно лечение на ангионевротичен оток

В случай на животозастрашаващ ангионевротичен оток обхващащ езика, глотиса и/или ларинкса, се препоръчват следните спешни мерки:

Незабавно подкожно приложение на 0,3-0,5 mg адреналин или бавно интравенозно приложение на 0,1 mg адреналин (спазвайте указанията за разреждане) като мониторира ЕКГ и кръвно налягане, последвано от системно приложение на глюкокортикостероиди.

Препоръчва се също интравенозно приложение на антихистамини (H₁ и H₂ рецепторни антагонисти). В допълнение към адреналина, може да се обмисли употребата на C₁ инактиватор в случаите, когато е известно, че е налице дефицит на C₁ инактиватор.



Пациентът трябва да се хоспитализира и да се мониторира поне 12 до 24 часа. Пациентът следва да се изпише от болница едва след пълното изчезване на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АСЕ инхибитор

АТС код: С09А А05

В черния дроб ramipril се конвертира до получаване на ramiprilat, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) представлява пептидил-дипептидаза, която предизвиква конверсията на ангиотензин I във вазоконстриктивното вещество ангиотензин II.

АСЕ инхибирането води до намалено образуване на вазоконстриктивния ангиотензин II в тъканите и плазмата, което води до понижаване на алдостероновата секреция и отгук до повишаване серумната концентрация на калий. Отстраняването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II към секрецията на ренин води до повишена активност на плазмения ренин.

Тъй като АСЕ също така разгражда брадикинина, вазодепресорен пептид, АСЕ инхибирането предизвиква повишена активност на циркулиращите и локалните каликреин-кининови системи (а отгук и активация на простагландиновата система).

Предполага се, че този механизъм вероятно участва в понижаване на кръвното налягане и метаболитната активност на АСЕ инхибиторите и е частично отговорен за някои нежелани лекарствени реакции.

Фармакодинамика

При пациенти с хипертония, ramipril води до спадане на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно покачване на сърдечната честота.

По време на хемодинамични изследвания, ramipril подчертано понижава периферното артериално съпротивление. Като правило, не се наблюдават клинично значими промени в бъбречния плазмен ток или скоростта на гломерулната филтрация.

При повечето пациенти, началото на антихипертензивната активност се наблюдава при бл. 1,5 часа след перорален прием на ramipril и максимална активност се постига след 5-9 часа. Максималният ефект на понижаване на кръвното налягане на определена доза ramipril обикновено става забележим след 3-4 седмици. При прилагане на препоръчаната дневна дозировка, антихипертензивната активност се запазва дори след дългосрочно лечение. Краткото спиране на ramipril не води до бързо, прекомерно покачване на кръвното налягане (рикошетен ефект).

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хемодинамичните изследвания показват, че ramipril понижава системното съпротивление и повишава венозния капацитет. Това води



до намаляване на пред натоварването и след натоварването на сърцето (намалени налягания на камерно пълнене). Освен това, по време на лечението с ramipril се наблюдава увеличаване на сърдечния дебит, ударния индекс и капацитета на натоварване.

Плацебо-контролирано проучване (AIRE), включващо около 2000 пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (2-9 дни) показва, че общата смъртност се снижава с 27% при ramipril в сравнение с плацебо.

В хода на проучване, обхващащо главно пациенти с недиабетна гломерулна нефропатия (REIN; n = 292), комбинираният краен резултат „Необходимост от диализа или бъбречна трансплантация или удвояване концентрацията на серумния креатинин“, е наблюдавано по-рядко при ramipril, отколкото при плацебо.

При пациенти с повишен сърдечно-съдов риск поради съдови нарушения (напр. манифестна коронарно-сърдечна болест, периферно оклузивно артериално заболяване или анамнеза за прекаран инсулт) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (микроалбуминурия, хипертензия, повишено ниво на общ холестерол, понижено ниво на HDL холестерол, тютюнопушене), ramipril беше приложен върху 9200 пациенти в рамките на плацебо-контролирано проучване (HOPE) с цел профилактика в допълнение към стандартната терапия. Проучването показва, че ramipril значитимо намалява честотата на миокардния инфаркт, инсултите и сърдечно-съдовата смърт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на ramipril след перорално прилагане е бърза и практически не се повлиява от едновременния прием на храна. Елиминирането е бързо с полуживот от около 1 час. След абсорбция, ramipril се хидролизира почти напълно до активното вещество ramiprilat, предимно в черния дроб. Пиковите плазмени нива на ramiprilat се достигат между 2 и 4 часа след перорален прием на ramipril. Ramiprilat се елиминира на няколко фази. По време на дистрибутивната и елиминационната фаза плазмената концентрация на ramiprilat спада с полуживот от около 3 часа. След това следва преходна фаза с полуживот от приблизително 15 часа и дълга терминална фаза с много ниски плазмени концентрации на ramiprilat и полуживот от грубо 4 до 5 дни. Дългата терминална фаза е предизвикана от бавната дисоциация на ramiprilat от здравата, но насищаема връзка с конвертиращия ензим. При *In vitro* изследвания беше измерен дисоциационен полуживот от 10,7 часа. Въпреки дългия терминален полуживот, равновесно състояние – с плазмени концентрации на ramiprilat, оставащи постоянни по време на многократно прилагане на ramipril в доза 2,5 mg и повече – вече се достига след около 4 дни. След многократно дозиране, „ефективният“ полуживот отговарящ на дозата се изчислява на 13-17 часа.



Обемът на разпределение на ramipril е приблизително 90 литра, относителният обем на разпределение на ramiprilat е около 500 литра. Свързането 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 намалява, като бъбречният клирънс на ramiprilat намалява пропорционално на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на ramiprilat, които намаляват по-бавно отколкото при пациенти със здрави бъбреци.

При високи дози (10 mg), нарушената чернодробна функция води до забавено активиране на ramipril до ramiprilat и по-бавно елиминиране на ramiprilat.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след двуседмично лечение с 5 mg ramipril бяха наблюдавани 1,5 – 1,8 пъти увеличения на плазмените концентрации на ramiprilat и на стойностите на AUC.

При пациенти в напреднала възраст (65-76 години), кинетиката на ramipril и ramiprilat бяха сходни с тези при млади, здрави индивиди.

След перорално приложение на радиоактивно маркиран ramipril, 39% от радиоактивността се екскретира с фекалиите и около 60% с урината. След интравенозно приложение на ramipril, между 50% и 60% от дозата се открива в урината под формата на ramipril и метаболитите му. Ако ramiprilat се прави интравенозно, приблизително 70% от дозата се открива в урината под формата на ramiprilat и метаболитите му. Следователно, значителна част от дозата се елиминира по небъбречен път след интравенозно приложение и на ramipril, и на ramiprilat (съответно около 50% и 30%). При пациенти с билиарен дренаж, практически равни части от дозата се откриват в урината и жлъчката в рамките на 24 часа след перорално прилагане на 5 mg ramipril.

Благодарение на подчертаната активация/метаболизиране при първото преминаване след перорален прием, в урината може да бъде открито съвсем малко количество непроменен рамиприл. Освен че се активира до получаване на рамиприлат, рамиприл също се конвертира до неактивен дикетопиперазин и се глюкорунира. Рамиприлат също се глюкорунира и се конвертира до дикетопиперазинова киселина. С изключение на рамиприлат, всички образувани метаболити и самият рамиприл са фармакологично неактивни.

Бионаличност

Бионаличността на ramipril след перорално приложение е между 15% за 2,5 mg ramipril и 28% за 5 mg ramipril. Бионаличността на активния метаболит ramipril след 2,5 mg и 5 mg ramipril през устата е около 45% по отношение интравенозното приложение на същите дози ramipril.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху репродуктивната токсичност на ramipril при плъхове, зайци и маймуни не показаха тератогенни свойства на веществото. Приложението на ramipril върху плъхове по време на феталния период и по време на периода на лактация води до необратими увреждания на бъбреците (пиелектаза) на поколенията. Фертилноста на мъжките и на женските плъхове не беше засегната.

Предклиничните данни не показаха други рискове за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

hypromellose, microcrystalline cellulose, pregelatinised maize starch, sodium stearyl fumarate

6.2 Несъвместимости

До момента не са известни.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

PVC/ AL блистери x 28 таблетки в картонена кутия

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011163/28.11.2001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28.11.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2006

