

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Ramitren
Рамитрен

2. Количествен и качествен състав

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg от лекарственото вещество ramipril.
За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Твърди капсули.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на лека до умерена артериална хипертония.

При застойна сърдечна недостатъчност като допълнителна терапия към диуретично лечение с или без приложение на сърдечни гликозиди.

Непосредствено след остър миокарден инфаркт, при клинични данни за сърдечна недостатъчност.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Хипертония: Препоръчителната първоначална доза при пациенти, които не са на лечение с диуретици и нямат данни за застойна сърдечна недостатъчност, е 1,25 mg ramipril веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличава постепенно през 1-2 седмици, в зависимост от отговора на пациента, до максимална доза 10 mg веднъж дневно.

Доза от 1,25 mg води до терапевтичен отговор само при малка част от пациентите. Обичайната поддържаща доза е 2,5 – 5 mg като еднократна дневна доза. При пациенти, при които няма повлияване при доза 10 mg ramipril се препоръчва комбинирано лечение.

При пациенти, лекувани с диуретици, приемът на диуретиците трябва да се преустанови 2 – 3 дни преди започването на терапията с ramipril, за да се намали вероятността от поява на симптоматична хипотония. При необходимост диуретичното лечение може да се поднови по-късно.

При пациенти с хипертония и конгестивна сърдечна недостатъчност, придружена или не от бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония след лечение с АСЕ инхибитори. При тези пациенти лечението трябва да започне с дози от 1,25 mg под строго лекарско наблюдение в болница.

Застойна сърдечна недостатъчност: Препоръчителна начална доза: При стабилизирани пациенти на терапия с диуретици дозата е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от отговора на пациента тази доза може да се повиши, като се препоръчва удвояване на дозата на интервали от 1 – 2 седмици. Ако се изисква дневна доза от 5 mg или повече, продуктът може да се приема като еднократна или две разделени дози. Разрешение

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСНАЗДАНИЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8948/04.08.04	
654/13.04.04	me...



За да се намали рискът от симптоматична хипотония, при пациенти на предшестваща диуретична терапия във високи дози, дозата на диуретиците трябва да се намали преди започване на лечението с ramipril.

Състояние след инфаркт на миокарда:

Започване на терапията: Лечението трябва да започне в болница между 3 и 10 ден след остър миокарден инфаркт. Първоначалната доза е 2,5 mg два пъти дневно, която след 2 дни се увеличава до 5 mg два пъти дневно. Ако началната доза от 2,5 mg не се понесе добре, трябва да се започне с 1,25 mg два пъти дневно за два дни преди да се премине към 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да се увеличи до 2,5 mg два пъти на ден, лечението трябва да се преустанови.

Поддържаща доза: 2,5 до 5 mg два пъти дневно.

Промяна на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане:

Обичайната доза ramipril се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min (серумен креатинин <165 $\mu\text{mol/l}$). За пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min (серумен креатинин > 165 $\mu\text{mol/l}$) се препоръчва първоначална доза от 1,25 mg ramipril веднъж дневно и максимална доза 5 mg ramipril веднъж дневно.

При пациенти с тежко степенно бъбречно увреждане заболяване (креатининов клирънс < 10 ml/min и серумен креатинин 400 – 650 $\mu\text{mol/l}$) препоръчителната първоначална доза е 1,25 mg ramipril веднъж дневно, но поддържащата доза не трябва да надвишава 2,5 mg ramipril веднъж дневно.

Дозирание при чернодробно увреждане:

При пациенти с увредена чернодробна функция метаболизмът на основното вещество ramipril, а следователно и образуването на биоактивния метаболит ramiprilat, е удължен поради намалената активност на естеразите в черния дроб, водеща до увеличени плазмени нива на ramipril. При пациенти с увредена чернодробна функция лечението с ramipril трябва да започне с начална доза 1,25 mg под строго лекарско наблюдение.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години): Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, приемащи едновременно диуретици, страдащи от застойна сърдечна недостатъчност, бъбречна или чернодробна недостатъчност. Дозата трябва да се определя според нуждата за контрол на кръвното налягане.

Деца: Приложението на ramipril не е проучено при деца и следователно не се препоръчва при тази възрастова група.

Начин на приложение:

Прилага се перорално. Капсулите трябва да се приемат с чаена чаша вода. Резорбцията на ramipril не се повлиява от храната.

4.3. Противопоказания

- ◆ Свръхчувствителност към ramipril или някое от помощните вещества.
- ◆ Минала анамнеза за ангионевротичен оток, хемодинамично значима стеноза на бъбречната артерия, хипотонични или хемодинамично нестабилни пациенти.
- ◆ Бременност.
- ◆ Кърмене.



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Специални предупреждения:

Ramipril не трябва да се прилага при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, както и с обструкция на кръвния ток.

Предпазни мерки:

Оценка на бъбречната функция: Проследяването на бъбречната функция трябва да включва нейната оценка преди и по време на лечението.

Нарушена бъбречна функция: При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата или честотата на приемите на ramipril. Бъбречната функция при такива пациенти трябва внимателно да се проследява, въпреки че при по-голяма част от пациентите тя не се променя. Съществува риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти с бъбречна и застойна сърдечна недостатъчност, билатерална стеноза на бъбречната артерия или унилатерална стеноза на бъбречната артерия при пациенти с един бъбрек, както и след бъбречна трансплантация. При ранно откриване това влошаване на бъбречната функция е обратимо при прекъсване на терапията.

При пациенти на хемодиализа с високопоточни полиакрилонитрилови (AN 69) мембрани е по-вероятно да се развие анафилактична реакция при лечение с ACE инхибитори. Поради тази причина тази комбинация трябва да се избягва или чрез употребата на алтернативни антихипертензивни средства или на алтернативни мембрани за диализа.

Подобни реакции са наблюдавани и при афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат. Следователно този метод не трябва да се прилага при пациенти на лечение с ACE инхибитори.

Някои пациенти с хипертония и без предхождащо бъбречно заболяване могат да развият леко и обикновено преходно увеличение на уреиния азот в кръвта и на серумния креатинин при прилагане на ramipril, особено едновременно с диуретици. Може да се наложи намаляване на дозата на ramipril и намаление или прекъсване на диуретиците. Освен това, при пациенти с бъбречна недостатъчност съществува риск от хиперкалиемия.

Нарушена чернодробна функция: Тъй като ramipril е пролекарство, метаболизиращо се до активноедействащите съставки в черния дроб, при пациенти с нарушена чернодробна функция е необходимо особено внимание и строго проследяване. Метаболизмът на основното вещество и образуването на биоактивния метаболит ramiprilat може да се намали, в резултат на което значително да се увеличат плазмените им нива (поради намалената активност на естеразите в черния дроб).

Симптоматична хипотония: При пациенти с неусложнена хипертония рядко е наблюдавана симптоматична хипотония след първоначална доза ramipril, както и след увеличение на дозата. По-вероятна е появата на хипотония при пациенти, които са били с намалено обемно и солево съдържание поради продължително лечение с диуретици, ограничение на солта в диетата, диализа, диария, повръщане или при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност. Следователно, при тези пациенти трябва да се преустанови диуретичната терапия и/или обемното и солево съдържание да се възстановят преди започване на лечението с ramipril.

Ако се появи симптоматична хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да му се направи интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Може да се наложи интравенозно приложение на атропин, ако състоянието е свързано с брадикардия. Лечението с ramipril обикновено може да бъде продължено след възстановяване на ефективния кръвен обем и кръвното налягане.

Хирургична интервенция/анестезия: При пациенти, подложени на операция или под анестезия със средства предизвикващи хипотония, ramipril може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното отделяне на ренин. Ако се появи хипотония в резултат на този механизъм, състоянието може да се коригира чрез подходящо лечение.



Агранулоцитоза и подтискане функциите на костния мозък: При пациенти на лечение с АСЕ инхибитори рядко се наблюдава агранулоцитоза и подтискане функциите на костния мозък, намаляване на броя на червените кръвни клетки, съдържанието на хемоглобина и броя на тромбоцитите. Тези ефекти се срещат по-често при пациенти с бъбречни нарушения, особено ако имат съдово колагеново заболяване. При пациенти със съдово колагеново заболяване (като lupus erythematosus; sclerodermia), особено съпроводени с нарушена бъбречна функция и едновременна терапия с кортикостероиди и антиметаболити, трябва да се извършва редовно проследяване на броя на белите кръвни клетки и нивото на белтък в урината. Пациентите на лечение с allopurinol, имunosупресори и други вещества, които могат да променят кръвната картина, също са с повишен риск от развитие на други промени в кръвната картина.

Хиперкалиемия: Повишени нива на серумния калий са установявани много рядко при пациенти с хипертония. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, употреба на калий-задържащи диуретици и едновременно приложение на продукти за лечение на хипокалиемия.

4.5. Лекарствени и други форми взаимодействия

Комбинирането с диуретици или други антихипертензивни средства може да потенцира антихипертензивния отговор към ramipril. Адренергичните блокери могат да се комбинират с ramipril само след внимателно наблюдение.

Калий-задържащите диуретици (spironolactone, amiloride, triamterene) или калиевите добавки могат да повишат риска от хиперкалиемия. Ако е показано съгътстващото приложение на тези лекарства, те трябва да се прилагат внимателно и често да се проследява нивото на серумния калий. Ramipril може да намали калиевата загуба, причинена от приложението на тиазидни диуретици.

При успоредно приложение на антидиабетични агенти (инсулин или сулфанилурейни производни) трябва да се има пред вид възможността за силно намаление на кръвната захар.

При едновременно приложение на АСЕ инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства (acetylsalicylic acid, indomethacin) може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект.

Ако ramipril се прилага с литий, може да се установи увеличение на серумната литиева концентрация.

Свързването на плазмените протеини с ramipril е около 73 %, а с ramiprilat около 56 %.

4.6. Бременност и кърмене

Преди започване на лечение с ramipril трябва да се докаже липса на бременност и да не се допуска такава по време на самото лечение. Експозиция на майката на АСЕ инхибитори в средата или в късния период на бременността може да доведе до олигохидрамнион и хипотония на новороденото с анурия или бъбречна недостатъчност.

При експерименти с животни е доказано, че ramipril може да доведе до намалена утеро-плацентарна перфузия. Съществува и риск от фетален или постнатален ефект, тъй като АСЕ инхибиторите влияят и върху локалната ренин-ангиотензинова система. При перипостнатални проучвания е наблюдавана увеличена дилатация на бъбречните легенчета при първото поколение. Ramipril не е показал фетотоксичност в предклинични проучвания. При някои видове е доказана фетотоксичност на лекарствата от групата на АСЕ инхибиторите.

Ramipril не трябва да се приема по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В някои случаи, в резултат от намалението на кръвното налягане, лечението с ramipril може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Това се наблюдава



главно в началото на терапията, при смяна на лекарствения продукт или при едновременна употреба на алкохол. След първата доза или последващо увеличение на дозата е препоръчително да не се шофира или работи с машини за няколко часа.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В повечето случаи нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни и не изискват прекъсване на терапията. Най-често срещаните нежелани реакции са гадене, замаяване и главоболие.

Сърдечностдови: симптоматична хипотония, съпроводена със замаяване, слабост и гадене може да се появи след първата доза или след увеличаване дозата на ramipril. Симптоматичната хипотония е наблюдавана рядко, но може да се появи при пациенти със силно намаление на солевото и обемно съдържание, като лекуваните с диуретици, пациентите на диализа и пациентите с тежка застойна сърдечна недостатъчност. Рядко може да се наблюдава синкоп.

Заедно с тежка хипотония при високорискови пациенти, гръдна болка, палпитации, ритъмни нарушения, ангина пекторис могат да се наблюдават и миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент.

Бъбречни: Лечението с ramipril може да влоши бъбречната функция.

Гастроинтестинални: Лечението с ramipril може да доведе до поява на симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт като сухота в устата, дразнене или възпаление на лигавица на устната кухина, нарушения в храносмилането, запек, диария, гадене, повръщане, гастрито-подобна стомашна болка, дискомфорт в горната част на корема (понякога с увеличени нива на панкреатичните ензими), повишаване стойностите на чернодробните ензими и/или серумния билирубин, жълтеница поради нарушената екскреция на жлъчен пигмент (холестатична жълтеница), други форми на нарушена чернодробна функция, хепатит.

При пациенти, лекувани с ACE инхибитори, рядко са съобщавани случаи на панкреатит, понякога с фатален изход.

Алергични: Могат да се появят реакции на свръхчувствителност, съпроводени от сърбеж, обрив, затруднено дишане и понякога треска, но те обикновено изчезват спонтанно след прекъсване на терапията с ramipril.

Освен това могат да се наблюдават и следните реакции от страна на кожата и лигавиците: зачервяване на кожни участъци, съпроводено с усещане за топлина, конюнктивит, сърбеж, уртикария, други обриви по кожата и лигавиците (макуло-папуларна и лихеноидна екзантема и енантема, erythema multiforme), понякога изразен косопад и намаляване или засилване на феномена на Рейно. При другите ACE инхибитори са наблюдавани псориазисни и пемфигоидни екзантема и енантема, кожна свръхчувствителност към светлина и онихолиза.

Може да се появят васкулит, мускулни и ставни болки, треска или еозинофилия. При други ACE инхибитори са наблюдавани повишени титри на антинуклеарни антитела.

Ангионевротичен оток: В много редки случаи по време на лечение с ACE инхибитори, включително ramipril, е наблюдаван ангионевротичен оток. При появата на ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса, лечението с ramipril трябва да се преустанови и незабавно да се назначи подходяща терапия.

Дихателни пътища: Може да се появи суха дразнеща кашлица. Това вероятно се дължи на желаната ACE инхибиция, която води до следните нежелани ефекти: главоболие, синуит, бронхит и главно при пациенти с дразнеща кашлица - бронхоспазъм.

Други нежелани лекарствени реакции: нарушения в равновесието, главоболие, нервност, безпокойство, тремор, нарушения на съня, обърканост, загуба на апетит.



депресивно настроение, чувство на тревожност, парестезии, промяна, намаление и понякога загуба на вкуса, мускулни спазми, еректилна импотентност и намалено сексуално желание.

Лабораторни находки: Може да се наблюдава повишение на урейния азот в кръвта и серумния креатинин, главно при пациенти с бъбречна недостатъчност или предшестващо лечение с диуретици. Съществуваща вече протеинурия може да се утежни.

Може да се понижи нивото на серумния натрий. Може да се наблюдава и увеличение стойностите на серумния калий, тъй като ramipril води до намаление на алдостероновата секреция. В такива случаи трябва да се избягва приема на калий-задържачи диуретици (spironolactone, amiloride, triamterene) или калиеви добавки.

4.9. Предозиране

В случаи на предозиране се очаква продължителна хипотония. Може да се наложи интравенозно вливане на физиологичен разтвор и/или ангиотензин II.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: *ATC-code: C09A A05.*

Ramipril се резорбира в гастроинтестиналния тракт, хидролизира се в черния дроб с образуване на активния инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим – ramiprilat. Ramiprilat е мощен и дългодействащ ACE инхибитор. Приложението на ramipril води до повишаване активността на плазмения ренин и намаляване на плазмените концентрации на ангиотензин II и алдостерон. Положителните хемодинамични ефекти на ACE инхибицията са последица от редукцията на ангиотензин II, което води до дилатация на периферните съдове и понижаване на съдовото съпротивление. Съществуват доказателства, предполагащи, че по-скоро тъканният ангиотензинконвертиращ ензим (ACE), особено в съдовете, отколкото циркулиращия, е основен фактор, определящ хемодинамичните ефекти.

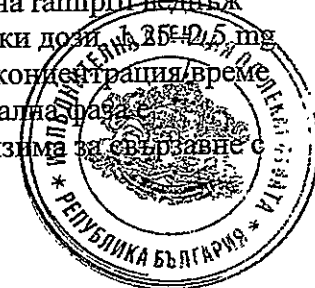
Ангиотензинконвертиращият ензим е идентичен с киназа II, един от ензимите отговорни за разграждането на брадикинин. Има данни, че ACE инхибицията, предизвикана от ramiprilat има някои ефекти върху каликреин-кинин-простагландиновите системи. Предполага се, че ефектите върху тези системи допринасят за хипотензивната и метаболитна активност на ramipril.

Приложението на ramipril при пациенти с хипертония води до намаление на кръвното налягане, както в легнало, така и в право положение. Антихипертензивният ефект е налице един до два часа след приема на лекарството. Върховият антихипертензивен ефект се наблюдава 3 – 6 часа след прием на медикамента и се задържа най-малко 24 часа след приложение на обичайните терапевтични дози.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение ramipril се резорбира бързо в гастроинтестиналния тракт; пиковата плазмена концентрация на ramipril се достига до 1 час. Пиковата плазмена концентрация на активния метаболит, ramiprilat, се достига до 2 - 4 часа.

Плазмената концентрация на ramiprilat намалява по полифазен начин. Ефективното време на полуелиминиране на ramiprilat след многократно приложение на ramipril веднъж дневно е 13–17 часа за 5-10 mg ramipril и значително по-дълго за по-ниски дози. Ефективното време на полуелиминиране на ramipril след многократно приложение на ramipril веднъж дневно е 13–17 часа за 5-10 mg ramipril и значително по-дълго за по-ниски дози. Тази разлика се отдава на дългата терминална фаза от кривата концентрация/време на ramiprilat, наблюдавана при много ниски концентрации. Тази терминална фаза е независима от дозата, което показва наситяемост на способността на ензима за свързване с



ramiprilat. Равновесните плазмени концентрации на ramiprilat при приложение веднъж дневно на обичайни дози ramipril се достига приблизително на четвъртия ден от лечението.

Ramipril се метаболизира почти напълно и метаболитите се метаболизират главно чрез бъбреците. Освен биоактивния метаболит ramiprilat, са установени и други неактивни метаболити, между които дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и конюгати.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания на репродуктивна токсичност, проведени при плъхове, зайци и маймуни не са показали тератогенни ефекти. Фертилността не е нарушена нито при женските, нито при мъжките плъхове. Приложението на ramipril при женски плъхове през феталния период и по време на лактация е довело до необратима бъбречна увреда (разширение на бъбречното легенче) в поколението, при дневни дози 50 mg/kg телесно тегло и по-високи.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Съдържание на капсулата

Pregelatinised starch – 124,75 mg/capsule

Capsule shell

Gelatin – 15,65 mg

Carmoisine (E122) – 0,1394 mg

Brilliant blue (E133) – 0,0002 mg

Ponceau 4R (E124) – 0,0272 mg

Titanium dioxide (E171) – 0,017 mg

Purified water - q.s.

Printing ink

Shellac

Propylene glycol

Potassium hydroxide

Black iron oxide (E172)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се пази във външната картонена обвивка.



6.5. Данни за опаковката

Алуминиеви стрипове, състоящи се от алуминиево фолио, ламинирано с LDPE. Тези стрипове са вложени в картонена опаковка по 21, 28, 30, 56 и 60 капсули. Не всички видове опаковки може да се продават.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт****10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Септември 2002

