

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZENRA 1.25

ZENRA 2.5

ZENRA 5

ZENRA 10

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-12586 - 11-12589
разрешение за употреба № 13.03.06

685/02-17.05.06 *Мел*

1. Търговско име на лекарствения продукт

ZENRA 1.25

ZENRA 2.5

ZENRA 5

ZENRA 10

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Zenra 1.25: Ramipril 1,25 mg във всяка таблетка.

Zenra 2.5: Ramipril 2,5 mg във всяка таблетка.

Zenra 5: Ramipril 5 mg във всяка таблетка.

Zenra 10: Ramipril 10 mg във всяка таблетка.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Външен вид:

Zenra 1.25: бели или почти бели, продълговати, биконвексни таблетки с маркировка "R 1" от едната страна.

Zenra 2.5: бледо жълти, с единични петна, продълговати, биконвексни таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "R 2" от едната страна.

Zenra 5: бледо розови, с единични петна, продълговати, биконвексни таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "R 5" от едната страна.

Zenra 10: бели или почти бели, продълговати, биконвексни таблетки с делителна черта от двете страни и маркировка "R 10" от едната страна.



4. Клинични данни

4.1. Показания

- лечение на хипертония: за понижаване на кръвното налягане, като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни средства, като например диуретици или калциеви антагонисти. Ramipril не е подходящ за лечение на хипертония, която е резултат от първичен хипералдостеронизъм.

- лечение на лека и средно тежка сърдечна недостатъчност: като допълнителна терапия към диуретици с или без сърдечни гликозиди.

- гломерулна нефропатия със или без диабет.

Лекарственият продукт е предназначен за лечение на възрастни пациенти.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировката се определя от желанния ефект и толерантността на конкретния пациент към лекарствения продукт.

Лечение на хипертония

Препоръчаната начална доза е 2,5 mg ramipril веднъж дневно.

Дозата може да бъде повишена в съответствие с терапевтичния отговор. Ако е необходимо повишаване, препоръчва се удвояване на дозата на интервал от 2 до 3 седмици.

Обичайната поддържаща доза е 2,5 или 5 mg ramipril дневно.

Максималната дневна доза е 10 mg.

Вместо по-нататъшно увеличаване на дозата над 5 mg ramipril дневно, се препоръчва да се обмисли добавянето например на диуретик или калциев антагонист.

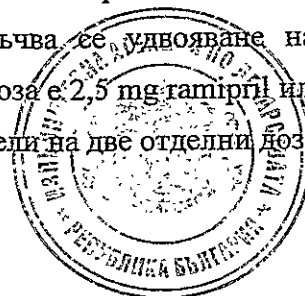
Дозировка при пациенти лекувани с диуретици

При пациенти, вече лекувани с диуретици, е необходимо прекъсване на прилагането им за 2-3 дни или за по-дълго (в зависимост от продължителността на остатъчният ефект на диуретика) преди да започне прилагането на ramipril, или поне да се намали дозата на диуретика. При пациенти, лекувани по-рано с диуретици, началната доза трябва да бъде 1,25 mg ramipril веднъж дневно.

Лечение на лека и умерена сърдечна недостатъчност

Препоръчаната начална доза е 1,25 mg ramipril дневно при неусложнени случаи.

Дозата може да бъде увеличена в зависимост от терапевтичния отговор на пациента. Ако е необходимо повишаване, препоръчва се удвояване на дозата на интервал от 1-2 седмици. Ако необходимата дневна доза е 2,5 mg ramipril или повече, тя може да бъде прилагана като една доза или да се раздели на две отделни дози.



Максималната дневна доза е 10 mg ramipril.

Лечение на сърдечна недостатъчност след прекарана остра фаза на миокарден инфаркт

Лечението започва от 3-ия до 10-ия ден след прекаран остър инфаркт на миокарда при стабилна хемодинамика.

Препоръчваната начална доза е 2,5 mg ramipril, два пъти дневно (сутрин и вечер). Тази доза трябва да бъде повишена след два дни до 5 mg, два пъти дневно. Ако пациентът не понася добре началната доза, трябва да бъдат дадени 1,25 mg два пъти дневно в продължение на 2 дни, преди увеличаване на дозата до 2,5 mg (5 mg) два пъти дневно.

Обичайната поддържаща доза е 2,5 – 5 mg два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 10 mg ramipril.

При гломерулна нефропатия

Препоръчваната начална доза е 1,25 mg ramipril дневно.

Дозата трябва да се увеличава в зависимост от това, как пациентът понася този лекарствен продукт. Ако е необходимо увеличаване, препоръчва се удвояване на дозата на интервал от 2 до 3 седмици.

Максималната дневна доза е 5 mg.

Дозировка при пациенти с нарушена функция на бъбреците

При пациенти с понижена бъбречна функция, с креатининов клирънс между 0,8 и 0,3 ml/sec на 1,73 m² телесна площ, началната доза обикновено е 1,25 mg ramipril. Максималната дневна доза в този случай е 5 mg ramipril. Ако креатининовият клирънс се понижи под 0,3 ml/sec на 1,73 m² телесна площ, началната доза също е 1,25 mg, докато максималната дневна доза е 2,5 mg.

Дозировка при пациенти с недостиг на течности и соли

Ако недостигът на течности и соли не е компенсиран напълно, особено при пациенти с тежка хипертония и такива, при които хипотензивната реакция може да е особено опасна (напр. при значителна стеноза на коронарните съдове или на съдовете, снабдяващи мозъка), е необходимо да се приложи по-ниска начална доза от 1,25 mg ramipril.

Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с понижена чернодробна функция терапевтичният отговор на лечението с ramipril е повишен или понижен. Терапията при тези пациенти трябва да започне с доза 1,25 mg ramipril под непрекъснато медицинско наблюдение. При тези случаи максималната дневна доза е 2,5 mg ramipril.



Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (около половин водна чаша), независимо от приема на храна.

4.3. Противопоказания

Ramipril е противопоказан при:

- пациенти, свръхчувствителни към ramipril или някое от помощните вещества;
- пациенти с ангионевротична едема в анамнезата;
- пациенти с хемодинамична, значителна билатерална, или в случаите когато единят бъбрек липсва – хомолатерална, ренална стеноза;
- пациенти със значителна хемодинамична пречка на кръвотока към и от лявата камера (напр. стеноза на аортата или митралната клапа) или хипертрофична кардиомиопатия;
- хипотензивни или хемодинамично нестабилни пациенти;
- първичен хипералдостеронизъм;
- след бъбречна трансплантация;
- бременност;
- кърмене.

Когато лекарственият продукт Zenга се използва при лека до умерена сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт, в сила са следните допълнителни противопоказания:

- персистираща хипотония/ систолично налягане под 90 mm Hg;
- ортостатична хипотония;
- тежка сърдечна недостатъчност (NYHA IV);
- нестабилна стенокардия;
- животозасташаващи камерни аритмии;
- белодробно сърце.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Прилагането на ramipril изисква редовен медицински контрол.

Препоръчва се преди започване на терапията да се компенсира дехидратацията, хиповолемията или дефицита на соли (при пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва внимателно да се преценява риска от хиперволемиа). Ако тези състояния са клинично значими, прилагането на ramipril може да започне или да продължи само при условие, че няма да има значително понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречните функции.



Следните групи пациенти трябва да бъдат мониторирани особено внимателно по време на лечението с ramipril, тъй като при тях е по-вероятно значително понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречните функции:

- пациенти с тежка и особено тези с малигнена хипертония;
- пациенти със сърдечна недостатъчност, особено тежките случаи, или третирани с други антихипертензивни средства;
- пациенти, вече лекувани с диуретици;
- пациенти с дефицит на течности или соли, или такива при които е възможно да се появи този дефицит;
- пациенти с хемодинамично значима стеноза на реналната артерия.

Особено внимателно наблюдение е необходимо при пациенти, при които съществува значителен риск от нежелано рязко спадане на кръвното налягане (напр. пациенти с хемодинамично значима стеноза на коронарните съдове или на съдовете, снабдяващи мозъка).

За да се улесни оценката на степента на понижаване на кръвното налягане и ако е необходимо да се коригира статуса, кръвното налягане трябва да бъде мерено след всяка първа доза ramipril, след първата увеличена доза ramipril, след първата доза диуретик, и след първата увеличена доза диуретик докато може да се очаква последващо значително рязко спадане на кръвното налягане.

Ако се установи значително понижаване на кръвното налягане, пациентът трябва да бъде поставен легнал, по гръб (дорзална позиция), с повдигнати долни крайници, трябва да се извършат вливания и/или да бъдат взети други мерки.

Препоръчва се, особено през първите седмици след започване на терапията, да се следи бъбречната функция. Следните пациенти трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно: тези с реноваскуларно заболяване (напр. стеноза на реналната артерия, дори и хемодинамично незначима), тези при които бъбречната функция вече е понижена.

Препоръчва се редовно контролиране на серумните нива на калия. При пациенти с понижена функция на бъбреците и тези лекувани едновременно с диуретици, задържащи калия (напр. спиронолактон) или калиеви соли, е необходимо по-често да се изследва серумния калий.

Мониторирането на серумното ниво на натрий е необходимо при пациенти, лекувани едновременно с диуретици.



За ранното откриване на левкопения, трябва да се следи броя на левкоцитите. Препоръчва се изследванията да се провеждат по-често в началната фаза на терапията и в рисковите групи, отбелязани в раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Няма достатъчен опит с прилагането на gamipril при деца, при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс под 0,3 ml/sec за 1,73 m² телесна площ) и при пациенти на диализа.

Животозастрашаващи анафилактични реакции на свръхчувствителност, прогресиращи понякога до шок, са описани, когато са използвани някои високо пропускливи диализни мембрани (напр. полиакрил/нитрилни мембрани) при пациенти третирани с АСЕ-инхибитори (виж също информацията за употреба на мембраната). Необходимо е да се избягва едновременното прилагане на gamipril и употребата на тези мембрани (напр. при спешна диализа или филтрация на кръвта). Необходимо е да се използва друг тип мембрана или да се промени терапията и да се избегнат АСЕ-инхибиторите.

Подобна реакция е наблюдавана при аферентното действие на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат. Този метод не трябва да се използва при пациенти третирани с АСЕ-инхибитори.

Животозастрашаващи анафилактични реакции са наблюдавани рядко при пациенти, използващи АСЕ-инхибитори, в курса на десенсибилизация с отрова от ципокрили насекоми. Тези реакции могат да бъдат избегнати чрез временно прекъсване на лечението с АСЕ-инхибитори преди всяка десенсибилизация.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Следните взаимодействия трябва да се имат пред вид при прилагане на gamipril:

Калиеви соли, диуретици, запазващи калия, хепарин: може да се очаква повишаване на серумната концентрация на калий. Не се препоръчва едновременната употреба на калиеви соли и gamipril (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Алопуринол, имunosупресивни средства, кортикостероиди, прокаин амид, цитостатици или субстанции, повлияващи кръвната картина: увеличаване на вероятността за премени в кръвната картина.

Антидиабетични лекарствени продукти (инсулин и производни на сулфанилурейта): възможно усилване на хипогликемичния ефект. АСЕ-инхибиторите изглеждат повишават чувствителността към инсулин на периферните тъкани.



Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други субстанции, понижавщи кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици): трябва да се очаква задълбочаване на антихипертензивното действие (виж 4.4. Специални противопоказания, 4.8. Нежелани лекарствени реакции, 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Литиеви соли: АСЕ-инхибиторите (в това число също и ramipril) забавят елиминирането на литиевите соли. Това може да доведе до повишаване на серумното ниво на лития и до увеличаване на неговия кардиотоксичен и невротоксичен ефект.

Нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина и индометацин): в случай на едновременно прилагане с АСЕ-инхибитори (в това число и ramipril), може да се очаква отслабване на ефекта.

Алкохол: ramipril може да усилва ефекта от алкохола.

Сол: увеличената консумация на сол с храната може да отслаби антихипертензивния ефект на ramipril.

4.6. Бременност и кърмене

Ramipril не трябва да се прилага по време на бременност. Следователно, преди започване на лечението трябва да се изключи вероятността за бременност. Жени, при които лечението с АСЕ-инхибитори е неизбежно, не трябва да забременяват. При жени, които очакват да забременеят, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да бъде прекъсната и прилагането на ramipril трябва да бъде заменено възможно най-бързо с друго лечение без, използване на АСЕ-инхибитори. В противен случай съществува риск от увреждане на плода.

Ако в периода на кърмене се налага лечение с ramipril, трябва да се прекъсне кърменето, за да се избегне преминаването на лекарственото вещество в млякото и от там в организма на детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Понижаването на кръвното налягане може да повлияе неблагоприятно способността за концентрация и бързината на реакциите и по този начин възможността за шофиране и работа с машини.

Това важи, в по-голяма степен, при започване на терапията и след употреба на алкохол.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кръвно налягане

Описани са, особено при започване на терапията, симптоми като чувство на замаяност, понякога придружено с нарушаване на способността за концентриране и забавяне на реакциите. Поради вазодилатация или поради понижаване на кръвното налягане до по-ниско ниво от желаното, могат да се появят умора, слабост и виене на свят.

След значително понижаване на кръвното налягане, могат да се появят следните симптоми: тахикардия, палпитации, нарушение на ортостатичната регулация, гадене, изпотяване, тинитус, нарушения на слуха, смущения на зрението, главоболие, безпокойство, сънливост. Възможна е и появата на синкоп.

В редки случаи е възможна появата на сърдечна аритмия, която може да е предизвикана и от значително понижаване на кръвното налягане.

Нежелано понижаване на кръвното налягане може да се наблюдава по-специално след началната доза и след всяка първа повишена доза на ramipril, а също и след началната доза и след всяка първа повишена доза на диуретиците.

По-значително понижаване на кръвното налягане, прогресиращо понякога до шок, е по-вероятно при следните пациенти:

- с тежка, особено малигнена хипертония;
- със сърдечна недостатъчност, особено в тежка форма и когато е лекувана с други лекарствени продукти, притежаващи антихипертензивен ефект;
- такива, които са лекувани преди това с диуретик;
- с недостиг на течности или соли, дължащ се на недостатъчен прием, или като резултат от напр. диария, повръщане или прекалено потене при недостатъчна компенсация на течностите и солите;
- с хемодинамично значима стеноза на реналната артерия.

Нарушеното, поради васкуларна стеноза, кръвоснабдяване може да се влоши допълнително по време на прилагането на ramipril. При пациенти с коронарно сърдечно заболяване или хемодинамично значима стеноза на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка, може да се появи коронарна исхемия (с последваща ангина пекторис и инфаркт на миокарда) или церебрална исхемия (с последваща преходна исхемична атака или шок), особено в случай на силно понижаване на кръвното налягане.

Прилагането на ramipril може да продължи след като бъде достигнато желаното кръвно налягане и балансът на флуидите възстановен.



Бъбреци и електролитен баланс

По време на приемането на ramipril могат да се влошат бъбречните функции, при определени обстоятелства прогресиращо до остра бъбречна недостатъчност, и особено:

- при пациенти с бъбречни/съдови заболявания (като хемодинамично значима стеноза на реналната артерия);
- при значително понижаване на кръвното налягане, особено при пациенти със съпътстваща сърдечна недостатъчност.

Белег за нарушена бъбречна функция е увеличението на серумния креатинин и нивата на уреята, особено при едновременно лечение с диуретици.

Може да се влоши вече съществуваща албуминурия. При пациенти, страдащи от диабетна нефропатия, може да бъде понижено отделянето на протеин от бъбрека.

Намаленото синтезиране на ангиотензин II и отделянето на алдостерон предизвикват или допринасят за понижаване на серумното ниво на натрий или за повишаване на серумното ниво на калий, особено при пациенти с увредени бъбречни функции (напр. диабетна нефропатия) или при едновременно прилагане на диуретици, запазващи калия.

При започване на лечението, обемът на урината може да нарастне, вероятно във връзка с подобряването на сърдечната дейност.

Кожа, кръвоносни съдове, анафилактична реакция

Понякога, по време на лечение с ramipril се появява ангионевротична едема, причинявана от ACE-инхибитор. В този случай приема на ramipril трябва веднага да бъде прекратен. Бъдеща терапия с ACE-инхибитори е изключена в тези случаи.

Ангионевротична едема на езика, гърлото или ларинкса може да застраши живота и следователно са необходими спешни мерки (прилагане на адреналин и освобождаване на дихателните пътища).

Възможно е да се появи и умерена ангионевротична екзема, напр. такава на глезена.

Могат да се наблюдават следните реакции на кожата и лигавиците: заречвяване на кожата, придружено с усещане за топлина, конюнктивит, сърбеж и реакция подобна на уртикария (копривна треска), макулозен/папуларен обрив както и обрив подобен на лишей или енантема, еритема мултиформе, алопеция и поява или влошаване на болест на Рейно. Подобно на другите ACE-инхибитори са докладвани псориазис или пемфигус подобен обрив или енантема, свръхчувствителност на кожата към светлина и онихолиза. ACE-инхибиторите могат да разширят обхвата и да влошат хода на



анафилактичната реакция. Това трябва да се има пред вид когато се провежда десенсибилизация.

Дихателна система

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат суха кашлица. Обикновено тя се влошава през нощта и в легнало положение, по-често се среща при жените и непушачите. Понякога този симптом отшумява след смяна на АСЕ-инхибитора. При някои пациенти упоритата кашлица може да е причина за прекратяване на лечението с АСЕ-инхибитори.

Очевидно, поради АСЕ-инхибирането, могат да бъдат наблюдавани също възпаления на лигавиците на носната кухина, акцесорните синуси на носа, или на бронхите, и специално при пациенти с дразнеща кашлица, е описан бронхоспазъм.

Храносмилателна система

Следните нежелани лекарствени реакции могат да се проявят в храносмилателната система: сухота в устата, дразнене или възпаление на лигавицата на гърлото, нарушено храносмилане, констипация, диария, гадене и повръщане, стомашна болка подобна на гастрит, дискомфорт в горната част на храносмилателния тракт (понякога с повишени нива на ензимите на панкреаса), панкреатит, повишаване на чернодробните ензими и серумния билирубин, холестатична жълтеница, други прояви на нарушената чернодробна функция и дори в някои случаи животозастрашаващ хепатит.

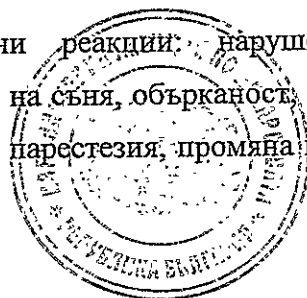
Кръвна картина

Могат да се наблюдават следните промени в кръвната картина: умерено до значително понижаване на броя на червените кръвни клетки и съдържанието на хемоглобин (причинено и от хемолитична анемия в отделни случаи), броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки (до развитие на неутропения). Агранулоцитоза, потискане на костния мозък и панцитопения са наблюдавани при други АСЕ-инхибитори.

Промени в кръвната картина са по-вероятни при пациенти с понижени бъбречни функции, пациенти със съпътстваща колагеноза (lupus erythematoses или sklerodermia), или такива, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (виж също 4.5. Лекарствени взаимодействия и 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Други нежелани лекарствени реакции

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции: нарушения на равновесието, главоболие, нервност, тремор, нарушения на съня, обърканост, загуба на апетита, депресия, потиснато настроение, безпокойство, парестезия, промяна във вкуса



(напр. метален вкус), намаляване или дори загуба на вкусовите усещания, мускулни крампи, импотентност (нарушения на ерекцията) и потиснато либидо.

Съобщава се и за васкулит, миалгия, артралгия, треска и еозинофилия. При други АСЕ-инхибитори е наблюдавано повишаване на титъра на антиядрените антитела.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране са: тежка хипотензия, шок, нарушаване на електролитния баланс, бъбречна недостатъчност.

Терапията зависи от количеството на приетия лекарствен продукт, времето, изминало след приемането му, а също така и от вида и сериозността на симптомите.

Трябва да се вземат мерки за елиминиране на неадсорбирания до този момент гатіргіл (стомашна промивка, прилагане на абсорбенти, натриев сулфат – ако е възможно през първите 30 минути). Жизнените функции и функционирането на органите трябва да се наблюдават в отделение за спешна медицинска помощ и да се поддържат при необходимост. При хипотензия трябва да бъдат приложени катехоламини, както и ангиотензин II и/или да се обмисли вливането на течности и компенсирането на солите.

Няма опит с прилагането на изкуствена диуреза, коригиране на рН стойностите на урината, филтриране на кръвта или диализа за ускоряване елиминирането на гатіргіл. За прилагането на диализа или кръвна филтрация – виж 4.3. Противопоказания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антехипертензивно средство, АСЕ-инхибитор

АТС код: C09AA05

Механизъм на действие:

Рамиприлат, активния метаболит на гатіргіл, инхибира дипептидилкарбокси-пептидаза I (синоними: ангиотензин конвертиращ ензим, кининаза II). В плазмата и тъканите се катализира превръщането на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II, който разгражда активния вазодилатор брадикинин. Вазодилатацията е резултат от намаленото продуциране на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинин.

Тъй като ангиотензин II стимулира и алдостерона, рамиприлат предизвиква понижаване на секрецията на алдостерон. Повишената активност на брадикинин



вероятно допринася за протективния ефект върху сърцето и съдовия епител, наблюдаван при експериментални животни. Засега не е установено до каква степен това е причина и за някои нежелани лекарствени реакции (напр. дразнещата кашлица).

Употребата на ramipril предизвиква значително понижаване на периферното артериално съпротивление. Обикновено се наблюдават неголеми отклонения в реналния плазмен поток и в гломерулната филтрация.

Прилагането на ramipril при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и в изправено положение, без компенсиране чрез ускоряване на сърдечния пулс.

След еднократен орален прием, началото на антихипертензивния ефект е след 1 до 2 часа при болшинството от пациентите, максимален ефект обикновено се достига след 3 до 6 часа и продължава до 24 часа.

Максимален антихипертензивен ефект след многократно приложение на ramipril обикновено се наблюдава след 3 до 4 седмици. В изследвания, антихипертензивният ефект е проследен при продължително прилагане за период от 2 години.

Установено е, че Zenга намалява смъртността при сърдечна недостатъчност след прекаран миокарден инфаркт.

При пациенти с напреднала нефропатия, дължаща се или не на диабет, ramipril забавя темпото на прогресиране на бъбречната недостатъчност и достигането на последния етап, а оттук и необходимостта от диализа или трансплантация на бъбреци. При хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия (характеризираща се с микроалбуминурия), ramipril намалява отделянето на албумин.

Внезапното спиране на приема на ramipril не води до бързо и значително покачване на кръвното налягане.

5.2. Фармакокинетични свойства

Като "pro-drug" ramipril не е обект на интензивен "first pass" метаболизъм в черния дроб (хидролиза), който е необходим за получаването на единствения активен метаболит рамиприлат. Освен това метаболизиране до рамиприлат, ramipril се глюкоронизира и трансформира до рамиприл дикетопиперазин (естер). Рамиприлат също се глюконизира и трансформира до рамиприлат дикетопиперазин (киселина).

По време на това активиране и метаболизъм, около 20% от орално приетия ramipril са бионалични.

Бионаличността на рамиприлат след орален прием на 2,5 и 5 mg/ramipril е около 45%, сравнена с наличността след интравенозно прилагане на същата доза.



След орален прием на 10 mg gamipril, белязан с радиоактивен изотоп, приблизително 40% от общата радиоактивност се елиминира с фекалиите и около 60% се открива в урината. След интравенозно приложение на gamipril приблизително 50 – 60% от дозата се открива в урината (като gamipril и негови метаболити) и около 50% се елиминира без да преминава през бъбреците. След интравенозно приложение на рамиприлат около 70% от веществото и неговите метаболити се откриват в урината, което показва, че около 30% се елиминира без да преминава през бъбреците. След орално прилагане на 5 mg gamipril на пациенти с дренаж на жлъчните пътища, приблизително същото количество gamipril и негови метаболити се елиминират в урината и жлъчката през първите 24 часа.

Около 80 до 90% от метаболитите на gamipril в урината и жлъчката са рамиприлат или негови метаболити. Рамиприл глюкуронид и рамиприл дикетопиперазин са около 10 до 20% от общото количество gamipril, докато не-метаболизираният gamipril е около 2%.

Изследвания на лактацията при животни показват, че gamipril преминава в млякото на кърмещи женски.

Ramipril се абсорбира бързо след орален прием. Измерването на радиоактивността, отделена в урината, която е един от пътищата за елиминиране, показва абсорбция на gamipril най-малко 56%. Абсорбцията не се влияе от приемането на gamipril едновременно с храната.

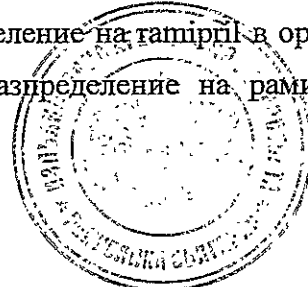
Максимална плазмена концентрация на gamipril се достига приблизително до 1 час след орален прием. Времето на полуживот е около 1 час. Максимална плазмена концентрация на рамиприлат се достига от 2 до 4 часа след орален прием на gamipril.

Плазмената концентрация на рамиприлат се понижава полифазно. Началната фаза на разпределение и елиминиране има полуживот около 3 часа. След нея следват междинна фаза (полуживот приблизително 15 часа) и крайна фаза, с много ниска концентрация на рамиприлат и полуживот приблизително 4 до 5 дни.

Крайната фаза се определя от бавното разграждане на здравата, наситена връзка на рамиприлат и АСЕ.

Въпреки дългата крайна фаза, една доза от 2,5 mg или повече gamipril дневно, води до стабилно плазмено ниво на рамиприлат приблизително след 4 дни. „Ефективният“ полуживот, който е важен за дозировката, е 13 до 17 часа след повторно прилагане.

След интравенозно приложение обемът на разпределение на gamipril в организма е приблизително 90 l, а съответстващият обем на разпределение на рамиприлат е приблизително 500 l.



Ramipril се свързва с протеините приблизително до 73%, а рамиприлат – 56%.

При здрави доброволци на възраст от 65 до 76 години, фармакокинетиката на ramipril и рамиприлат е подобна на тази при млади здрави доброволци.

Екскрецията на рамиприлат чрез бъбреците се понижава при пациенти с увредена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е право пропорционален на този на креатинин. Това означава, че плазмената концентрация на рамиприлат е повишена и нейното понижаване е по-бавно отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Ако се приложат високи дози (10 mg) ramipril, при пациенти с понижена чернодробна функция, превръщането на ramipril в рамиприлат се забавя и се наблюдават повишени плазмени нива на ramipril, поради забавено елиминиране на рамиприлат.

Аналогично, както при здрави доброволци и при пациенти с хипертония, така и при пациенти с лека и умерена сърдечна недостатъчност не се съобщава за значимо акумулиране на ramipril и рамиприлат след орален прием на 5 mg ramipril веднъж дневно за период от 2 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

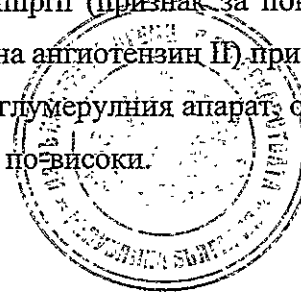
Остра токсичност

При мишки и плъхове LD₅₀ е повече от 10 000 mg/kg телесно тегло, респективно повече от 1000 mg/kg телесно тегло при кучето. Следователно, ramipril не показва остра токсичност.

Хронична токсичност

Изследванията на хронична токсичност са проведени на плъхове, кучета и маймуни. При плъхове дневна доза от 40 mg/kg телесно тегло води до промяна в плазмените йони и анемия. При дневни дози от 3,2 mg/kg телесно тегло и по-високи се появяват изменения в бъбречната морфология (дистална тубулна атрофия). Тези ефекти могат да се обяснят с фармакологичната динамика и са характерни за този клас лекарствени вещества. Дневна доза от 2 mg/kg телесно тегло се понася от плъхове без проблеми и токсични ефекти. Тубулна атрофия се появява при плъхове, но не и при кучета и маймуни.

Като проява на фармакодинамичната активност на ramipril (признак за повишено образуване на ренин, дължащо се на понижено образуване на ангиотензин II) при кучета и маймуни се наблюдава значително уголемяване на юкстаглюмерулния апарат, особено при прилагане на дневни дози от 250 mg/kg телесно тегло и по-високи.



При кучета и маймуни са наблюдавани и промени в плазмените йони и кръвната картина. Дневна доза от 2,5 mg/kg телесно тегло при кучета, респективно 8 mg/kg телесно тегло при маймуни се понася без нежелани и вредни ефекти.

Тератогенност

Изследвания на плодовитостта при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенен потенциал.

Фертилноста не се повлиява както при женски, така и при мъжки плъхове.

Прилагането на ramipril в дози 50 mg/kg телесно тегло и по-високи на женски плъхове по време на бременността им и в периода на кърмене предизвиква необратими бъбречни увреждания (дилатация на бъбречните легенчета) в потомството.

При прилагането на ACE-инхибитори при жени във втория и третия триместър от бременността са наблюдавани нежелани реакции в плода и при новороденото (понякога във връзка с олигохидрамнион, причинен вероятно от увредена бъбречна функция на плода), включващи деформации на главата и лицето, пулмонална хипоплазия, скъсяване на крайниците на плода, хипотензия, анурия, обратима и необратима бъбречна недостатъчност и дори смърт. При хора са описани също и преждевременно раждане, забавяне на вътрематочното развитие на плода и персистиращ Боталов проток, въпреки че не е сигурно дали тези аномалии се дължат на употребата на ACE-инхибитори или не.

Имунотоксикология

Токсикологичните изследвания не показват никакви имунотоксични ефекти на ramipril.

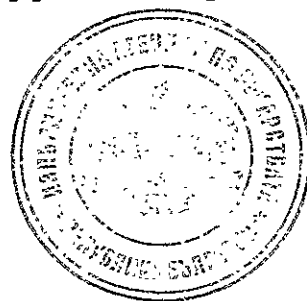
Мутагенност

Интензивно изследване на мутагенността, посредством няколко системи за тестване показва липсата както на мутагенни, така и на генотоксични свойства на ramipril.

Канцерогенност

Продължителни изследвания при плъхове и мишки не показва наличието на канцерогенен ефект.

Бъбречните тубули с ацидофилни клетки и тубулите с ацидофилна хиперплазия на клетките се смятат за резултат от функционални и морфологични промени, а не за неопластичен или пре-неопластичен отговор.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

ZENRA 1.25

Помощно вещество	Количество
Cellulose microcrystalline	71.25 mg
Wheat starch, pre-gelatinized	4.50 mg
Silicon dioxide precipitate	8.00 mg
Glycine chloride	3.00 mg
Glycerol dibehenate	2.00 mg

ZENRA 2.5

Помощно вещество	Количество
Cellulose microcrystalline	296.10 mg
Wheat starch, pre-gelatinized	18.00 mg
Silicon dioxide precipitate	32.00 mg
Glycine chloride	3.00 mg
Glycerol dibehenate	8.00 mg
Iron oxide yellow (E 172)	0.40 mg

ZENRA 5

Помощно вещество	Количество
Cellulose microcrystalline	293.60 mg
Wheat starch, pre-gelatinized	18.00 mg
Silicon dioxide precipitate	32.00 mg
Glycine chloride	3.00 mg
Glycerol dibehenate	8.00 mg
Iron oxide red (E 172)	0.40 mg

ZENRA 10

Помощно вещество	Количество
Cellulose microcrystalline	289.00 mg
Wheat starch, pre-gelatinized	18.00 mg
Silicon dioxide precipitate	32.00 mg
Glycine chloride	3.00 mg
Glycerol dibehenate	8.00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C в оригиналната вътрешна опаковка.

6.5. Данни за опаковката

OPA-AL-PVC/AL блистер, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на една опаковка:

Zenra 1.25: 30 или 90 таблетки

Zenra 2.5: 10, 30 или 90 таблетки

Zenra 5: 10, 30 или 90 таблетки

Zenra 10: 10, 30 или 90 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.

Prague, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Дата на последна редакция на текста: 021203

