

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Търговско име на лекарствения продукт:

RamiHEXAL®

/РамиХЕКСАЛ/

2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка съдържа 5 mg ramipril.

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма:

Таблетки - бели, елипсовидни, плоски, от двете страни с делителна черта, с щампа от едната страна R 5.

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Есенциална хипертония.

Подобряване на прогнозата при лека до умерена сърдечна недостатъчност (NYHA II-III) след миокарден инфаркт (3-10 ден).

4.2. Дозировка и начин на приложение:

В началото на терапията с RamiHEXAL® може да възникне ексцесивен спад в кръвното налягане, особено при пациенти с дефицит на електролити и/или течности (напр. повръщане, диария, диуретична терапия), сърдечна недостатъчност – особено след остър инфаркт на миокарда – или тежка хипертония.

Дефицитът на електролити и/или течности трябва да бъде коригиран или диуретичната терапия да бъде редуцирана или прекъсната 2-3 дни преди терапия с ramipril (при пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се прецени риска от обемно претоварване). При тези пациенти терапията трябва да започне с най-ниската еднократна доза от 1,25 mg ramipril сутрин.

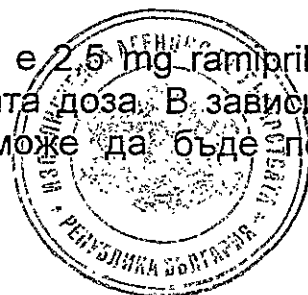
След приложение на първата доза и след повишаване дозата на RamiHEXAL® и/или бримковите диуретици пациентите трябва да бъдат мониторираны от лекаря най-малко 8 часа, за да се избегне неконтролирана ортостатична реакция.

При пациенти с малигна хипертония или сърдечна недостатъчност, особено след остър инфаркт на миокарда, терапията с ramipril трябва да бъде коригирана в болнични условия.

Есенциална хипертония

Препоръчителната начална дневна доза е 2,5 mg ramipril веднъж дневно. Обикновено това е поддържащата доза. В зависимост от индивидуалната реакция дозировката може да бъде повишена

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11865/16.10.05	
084/25.10.05	<i>[Signature]</i>



първоначално до 5 mg през интервали от 2-3 седмици и след това до максималната доза от 10 mg веднъж дневно или за терапевтични цели може да се приложат диуретик или калциев антагонист в комбинация, без да се повишава дозата на ramipril

Подобряване на прогнозата при лека до умерена сърдечна недостатъчност (NYHA II-III) след инфаркт на миокарда (3-10 ден)

Лечението трябва да се започне в болнична обстановка, не по-рано от третия ден след остър инфаркт на миокарда. Хемодинамичното състояние трябва да е стабилно, без индикации за продължаваща исхемия. Обичайната начална доза е 2.5 mg два пъти дневно. Ако пациентът не понася тази дозировка, трябва да се обмисли пониска доза (1.25 mg два пъти дневно). Трябва да се проверяват кръвното налягане и бъбречната функция. Дозата се повишава след не по-малко от 2 дена до 2.5-5 mg ramipril два пъти дневно. Трябва да се достигне доза от 5 mg ramipril два пъти дневно. По-късно отделните приеми могат да се приемат като еднократна дневна доза. Максималната дневна доза е 10 mg ramipril.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min се препоръчва обичайната доза. При пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min началната доза е 1.25 mg ramipril веднъж дневно и максималната доза е 5 mg ramipril веднъж дневно.

За по-високи дозировки се препоръчва употреба на продукти с високо съдържание на активната съставка.

Начин и продължителност на приложение

Таблетките RamipHEXAL® могат да се делят. Таблетките трябва да се приемат без да се сдъвкват и с достатъчно количество течност (напр. чаша с вода). Таблетките може да се приемат преди, по време или след хранене, тъй като храната не повлиява приема на продукта.

4.3. Противопоказания:

RamipHEXAL® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към ramipril, ACE-инхибитори или някое от помощните вещества
- ангионевротичен едем в анамнезата (виж т. 4.8)
- хемодинамично значима билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална при пациенти с един бъбрек
- стеноза на аортната или митралната клапа или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- след бъбречна трансплантация



- първичен хипералдостеронизъм
- бременност и кърмене
- диализа чрез полиакрилонитрилни мембрани
- LDL-афереза (виж т. 4.4)
- десенсибилизираща терапия (виж т. 4.4)

Докладвани са животозастрашаващи анафилактични реакции на свръхчувствителност при хемодиализа или хемофилтрация (напр. полиакрилонитрилни мембрани като "AN 69"). Подобни реакции са наблюдавани при LDL-афереза и десенсибилизираща терапия.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда трябва да се имат предвид следните противопоказания:

- постоянна хипотония (syst. < 90 mmHg)
- ортостатична дисрегулация
- тежка сърдечна недостатъчност (NYHA IV)
- нестабилна ангина пекторис
- животозастрашаващи камерни аритмии
- белодробно сърце

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти с неусложнена хипертония. При терапия с ramipril хипотония се наблюдава предимно при пациенти с дефицит на течности, напр. диуретична терапия, бедна на сол диета, диализа, диария или повръщане, тежка ренин-зависима хипертония (виж т. 4.5 и т. 4.8). Наблюдавана е симптоматична хипотония при пациенти със сърдечна недостатъчност с или без асоциирана бъбречна недостатъчност. Това се наблюдава по-често при пациенти с тежка степен на сърдечна недостатъчност в резултат на употреба на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно нарушение. Пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, трябва да се мониторират внимателно в началото на терапията и при коригиране на дозите. Същите предпазни мерки се прилагат при пациенти с ИБС и мозъчно-съдово заболяване, при които ексцесивния спад в кръвното налягане може да причини инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипертония не е противопоказание за продължаване на лечението.



При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на системното кръвно налягане при терапия с ramipril. Този ефект е предвидим и не е причина за прекъсване на терапията. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи понижаване на дозата или прекъсване на терапията.

Хипотония след остър инфаркт на миокарда

При пациенти с остър инфаркт на миокарда, които са изложени на риск от влошаване на състоянието след лечение с вазодилататори, не трябва да се започва лечение с ramipril. Такива са пациенти със систолично кръвно налягане 100 mm Hg или по-ниско или пациенти с кардиогенен шок. През първите 3 дена след инфаркта дозата трябва да бъде понижена, ако систоличното кръвно налягане е 120 mm Hg или по-ниско. Поддържащите дози трябва да бъдат понижени до 5 mg или временно до 2.5 mg, ако систоличното кръвно налягане е 100 mm Hg или по-ниско. Ако хипотонията продължава (систолично кръвно налягане под 90 mm Hg за повече от 1 час), приемът на ramipril трябва да бъде прекъснат.

Стеноза на аортната или митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и при други ACE-инхибитори, ramipril трябва да се прилага внимателно при пациенти със стеноза на митрална клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушение на бъбречната функция

При нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) началната доза на ramipril трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (виж т.4.2) и после като функция от индивидуалната реакция към лечението. Редовното мониториране на калия и креатинина е част от проследяването на тези пациенти.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност появата на хипотония след започване на лечение с ACE-инхибитори може да доведе до сериозни нарушения на бъбречната функция. Докладвана е остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

Стеноза на бъбречните артерии

При някои пациенти с билатерална артериална стеноза или унилатерална артериална стеноза при пациенти с един бъбрек,



които са лекувани с АСЕ-инхибитори, е наблюдавано повишаване на серумния креатинин и урея в кръвта, които обикновено са обратими при прекъсване на терапията. Това се отнася особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При бъбречно-съдова хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Лечението трябва да се започне с ниски дози при лекарско наблюдение и внимателно титриране на дозите. Тъй като лечението с диуретици е допълнителен индуциращ фактор към посоченото по-горе, приемът на диуретиците трябва да се прекъсне и да се проследява бъбречната функция през първите седмици от лечението с ramipril.

Хипертония

При някои пациенти с хипертония без явно предварително съществуващо бъбречно-съдово заболяване е наблюдавано повишаване на серумния креатинин и урея в кръвта, обикновено леко и преходно, особено когато ramipril е прилаган едновременно с диуретик. Това се наблюдава по-често при пациенти с предварително съществуващо бъбречно нарушение. Може да бъде необходимо понижаване на дозата и/или прекъсване на терапията с диуретик и/или ramipril.

Остър инфаркт на миокарда

При пациенти с остър инфаркт на миокарда и бъбречна дисфункция, серумен креатинин над 177 $\mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия над 500 mg/24 h, не трябва да се започва лечение с ramipril. Ако възникне бъбречна дисфункция по време на лечение с ramipril (серумен креатинин над 265 $\mu\text{mol/l}$ или удвояване на стойностите от преди лечението), лекарят трябва да прецени прекъсване на терапията с ramipril.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм най-общо не реагират на антихипертензивни продукти с инхибиране на ренин-ангиотензиновата система (виж т. 4.3).

Бъбречна трансплантация

Няма данни за приложението на ramipril при пациенти с извършена наскоро бъбречна трансплантация. Ramipril не трябва да се прилага при тези пациенти (виж т.4.3).

Хемодиализа

Докладвани са анафилактични реакции при пациенти на диализа с високопропускливи мембрани (напр. AN 69) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се



използват друг вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивни продукти.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко са докладвани ангиоедем на лице, крайници, устни, език, глотис и/или ларинкс при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително ramipril. Това може се наблюдава по всяко време на терапията. При тези случаи трябва незабавно да се прекъсне терапията с ramipril и да се започне подходящо лечение и мониторинг до отшумяване на симптомите преди изписване на пациента. Дори при оток на езика без респираторен дистрес се изисква продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с атнихистамини и кортикостероиди може да не бъде достатъчно.

Много рядко са докладвани фатални случаи поради ангиоедем, включващ ларинкса и езика. Пациенти с оток на езика, глотиса или ларинкса са с обструкция на въздухоносните пътища, особено тези с операция на въздухоносните пътища в анамнезата. При тези случаи трябва незабавно да се приложи спешна терапия. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на свободни въздухоносни пътища. Пациентът трябва да бъде под строг лекарски контрол до пълното отшумяване на симптомите.

АСЕ-инхибиторите причиняват в по-висока степен ангиоедем при чернокожи пациенти, в сравнение с пациенти от други раси.

Пациенти с ангиоедем в анамнезата, несвързан с приложение на АСЕ-инхибитори, са изложени на повишен риск от ангиоедем по време на терапия с АСЕ-инхибитори (виж т. 4.3).

LDL-афереза

Рядко са наблюдавани животозастрашаващи анафилактични реакции при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL-афереза. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване на терапията с АСЕ-инхибитори преди всяка афереза.

Десенсибилизация

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (напр. hymenoptera venom), са наблюдавани анафилактоидни реакции. При тези случаи тези реакции са избегнати чрез временно прекъсване терапията с АСЕ-инхибитори, но са възникнали отново при невнимателно повторно приложение на продукта.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ-инхибиторите са били свързани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до остра



чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неизвестен. Пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, при които се наблюдава жълтеница или значително повишени чернодробни ензими, трябва да прекъснат терапията с АСЕ-инхибитори и да се поставят под лекарско наблюдение.

При пациенти с чернодробно нарушение е възможно да е нарушено образуването на активния метаболит ramiprilat. Поради липса на достатъчно опит не могат да се дадат препоръки за дозиране.

Неутропения/агранулоцитоза

Докладвани са неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без усложнения рядко се наблюдава неутропения. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекъсване терапията с АСЕ-инхибитор. Ramipril трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с колагенози, при имunosупресорна терапия, лечение с allopurinol или procainamide или комбинация от тези фактори, особено при предварително съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои пациенти развиват сериозни инфекции, които в редки случаи не са реагирани на интензивна антибиотична терапия. Ако при тези пациенти се прилага ramipril, е необходимо периодично мониториране броя на белите кръвни клетки и пациентите трябва да са инструктирани да съобщават за всеки симптом на инфекция.

Раса

При Ramipril, както и при други АСЕ-инхибитори, може да се наблюдава по-слаб ефект на понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, което вероятно се дължи на по-широкото разпространение на състояние с понижени концентрации на ренин при пациенти с хипертония от тази раса.

Кашлица

Докладвана е кашлица при приложение на АСЕ-инхибитори. Кашлицата е непродуктивна, персистираща и отшумява след спиране на терапията. Кашлицата, причинена от АСЕ-инхибитори, трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/анестезия

При пациенти, подлежащи на голяма операция или по време на анестезия с продукти, които предизвикват хипотония, ramipril може да блокира образуването на ангиотензинатен II, вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако възникне



хипотония, за която се прецени, че е в резултат на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез преливане на течности.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително ramipril, е наблюдавано повишаване на серумния калий. Рискът от хиперкалиемия е повишен при пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или пациенти, прилагащи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на сол или други лекарствени продукти, повишаващи серумния калий (напр. heparin). Ако е необходимо едновременно приложение на тези продукти, се препоръчва регулярно мониториране на серумния калий (виж т. 4.5).

Диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни продукти или инсулин, гликемичният контрол трябва внимателно да се проследява през първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори (виж т.4.5).

Литий

Комбинацията от литий и ramipril не се препоръчва (виж т. 4.5).

Деца/диализа

Няма достатъчно опит за приложението на продукта при деца и при диализа.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции при приложение на ramipril:

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

АСЕ-инхибиторите засилват повишаването на калий в серума, причинено от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици (напр. spironolactone, triamteren или amiloride), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на сол могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако е показано едновременното им приложение, поради хипокалиемия, те трябва да се прилагат с повишено внимание и често проследяване на серумния калий (виж т. 4.4).

Диуретици (тиазиди или бримкови диуретици)

Високи дози диуретици могат да причинят загуба на течности и хипотония в началото на лечение с ramipril (виж т. 4.4).



Хипотензивният ефект може да бъде понижен чрез прекъсване приема на диуретика, чрез повишаване обема на течности в организма, прием на сол или чрез започване на терапията с много ниски дози ramipril.

Други антихипертензивни продукти

Едновременното приложение на тези продукти може да засили хипотензивния ефект на ramipril. Едновременното приложение на nitroglycerine и други нитрати или вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Литий

При едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори е докладвано обратимо повишаване на серумните концентрации на литий. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност, повишена също от АСЕ-инхибиторите. Не се препоръчва употребата на литий и ramipril, но ако е необходимо, литиевите нива трябва внимателно да се проследяват (виж т. 4.4).

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/ наркотици

Едновременното приложение на тези продукти с АСЕ-инхибитори може допълнително да понижи кръвното налягане (виж т. 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВП)

Хроничният прием на НСПВП може да понижи антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора.

НСПВП и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и могат да влошат бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, напр. при пациенти в напреднала възраст или при обезводняване.

Alloripinol, имуносупресори, кортикоиди, procainamide, цитостатици
Повишен риск от левкоцитопения.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни продукти

Епидемиологични проучвания показват че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин,



перорални хипогликемични продукти) могат да засилят ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този ефект се наблюдава по-често през първите седмици на комбинираната терапия и при пациенти с бъбречно нарушение.

Алкохол

Ramipril може да потенцира ефекта на алкохол.

Сол

Повишената употреба на сол може да понижи антихипертензивния ефект на ramipril.

4.6. Бременност и кърмене:

Ramipril не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Преди започване на лечението трябва да се изключи възможна бременност. Ако е необходимо приложението на ACE-инхибитори, трябва да се приложат контрацептивни мерки. Ако се планира бременност, лечението с ACE-инхибитори трябва да се прекъсне и замени с друго лечение. Ако се установи бременност по време на лечение, ramipril трябва да се замени с друг продукт (без ACE-инхибитори) колкото е възможно по-скоро, но в рамките на първия триместър. В противен случай съществува риск от увреждане на фетуса.

Няма достатъчно данни дали приложението през първия триместър може да окаже нежелани ефекти върху развитието на фетуса. Когато ACE-инхибитори се прилагат при бременни жени по време на втория и третия триместър е възможно да се наблюдават следните нежелани реакции при фетуса и новороденото, понякога заедно с понижена амниотична течност (признак за бъбречна недостатъчност): деформации на лицето и черепа, белодробна хипоплазия, контрактури на крайниците на фетуса, хипотония, анурия, обратима и необратима бъбречна недостатъчност и смърт. При хора са наблюдавани незрялост, забавяне на вътрематочното развитие и на Боталовия проток, не е доказано дали тези ефекти са причинени от приложение на ACE-инхибитори.

При проучвания на кърмещи животни е установено, че ramipril преминава в майчиното мляко.

Ако е необходимо лечение, кърменето трябва да се прекъсне.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Ramipril повлиява в лека до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Спадът на кръвното налягане може да наруши способността за концентрация и реакция, напр. при



шофиране и работа с машини. Ефектът е засилен в началото на лечението и в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с ramipril и други ACE-инхибитори при следната честота: 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 отделни случаи.

Кръв и лимфна система

Редки: понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита

Много редки: потискане на костно-мозъчната функция, анемия, тромбоцитопения, левкоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия (вероятно свързана с ГбФДХ недостатъчност), лимфаденопатия, автоимунни заболявания

Метаболизъм

Редки: хипогликемия

Нервна система и психични промени

Чести: замаяване, главоболие

Не чести: промени в настроението, парестезия, вертиго, нарушени вкусови усещания, нарушения на съня

Редки: нарушена мисловна дейност

Сърдечно-съдова система

Чести: ортостатични ефекти (включително хипотония), синкоп, болки в гърдите, ангина пекторис

Не чести: миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, вероятно вторично на ексцесивна хипотония при рискови пациенти (виж т. 4.4), палпитации, тахикардия, синдром на Raynaud

Дихателна система

Чести: кашлица

Не чести: ринит, диспнея

Много редки: бронхоспазъм, синусит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

Стомашно-чревен тракт

Чести: диария, повръщане

Не чести: гадене, абдоминална болка и диспепсия, анорексия



Редки: сухота в устата
Много редки: панкреатит, хепатит - хепатоцелуларна или холестатична жълтеница, чревен ангиоедем

Кожа и подкожие

Не чести: обрив, сърбеж
Редки: свръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен едем на лице, крайници, устни, език, глотис и/или ларинкс (виж т. 4.4), уртикария, алопеция, псориазис
Много редки: диафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Докладван е симптоматичен комплекс, който включва един или няколко от следните признаци: повишена температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни антитела (ANA), ускорено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други кожни признаци.

Бъбречен тракт:

Чести: бъбречна дисфункция
Редки: урикемия, остра бъбречна недостатъчност
Много редки: олигурия/анурия

Полова система:

Не чести: импотентност
Редки: гинекомастия

Лабораторни находки:

Не чести: повишена урея в кръвта, повишен серумен креатинин, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия
Редки: повишен серумен билирубин, хипонатриемия

4.9. Предозиране:

Могат да възникнат следните симптоми: тежка хипотония, шок, електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност. Лечението зависи от приетото количество, времето на приложение, манифестирани симптоми и тяхната тежест. Неабсорбираният гатригил трябва да се елиминира (напр. стомашна промивка, адсорбенти, натриев фосфат, ако е възможно през първите 30 min). Жизнените функции трябва да се проследяват в интензивно отделение и ако е необходимо да се поддържат. При хипотония



могат да се приложат катехоламини и ангиотензин II допълнително към коригирането на дефицита на течности и соли. Няма налични данни за ефективността на форсираната диуреза, промяна на рН на урината, хемофилтрация или диализа с цел ускоряване елиминирането на ramipril или ramiprilat. Ако се обмисля хемофилтрация или диализа виж т. 4.3.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим
АТС код: C09AA05

Механизъм на действие: Ramiprilat, активният метаболит на ramipril, потиска активността на ангиотензин-конвертиращия ензим. В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активния ангиотензин II, който причинява вазоконстрикция и потиска разграждането на активния вазодилататор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и потискането на разграждането на брадикинин води до вазодилатация. Тъй като ангиотензин II стимулира също и освобождаването на алдостерон, ramiprilat причинява понижена алдостеронова секреция. Повишената активност на брадикинин вероятно има сърдечно- и ендотелнопротективни ефекти, които са наблюдавани при опити с животни. Не е известно в каква степен това причинява нежелани реакции (като раздразнителност).

След приложение на ramipril се наблюдава значителен спад в периферното артериално кръвно налягане. Най-общо няма значителна промяна в бъбречната перфузия и гломерулната филтрация.

При пациенти с хипертония ramipril понижава кръвното налягане при легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечния ритъм. При повечето пациенти антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след приложение на еднократна доза, максимален ефект се достига 3-6 часа след приема. Ефектът продължава 24 часа след еднократна доза. Максимален антихипертензивен ефект се достига след 3-4 седмици лечение. Антихипертензивният ефект се поддържа при продължителна терапия (2 години). Рязкото спиране на ramipril не предизвиква бързо, скокообразно повишаване на кръвното налягане.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Ramipril е prodrug, който подлежи на интензивен first-pass метаболизъм в черния дроб, при което се образува активния



метаболит ramiprilat (хидролизата се осъществява основно в черния дроб). След метаболизма на перорална доза ramipril бионаличността му е около 20%.

От 10 mg перорално приложен радиоактивно белязан ramipril около 40% се екскретират чрез фецеса и 60% с урината.

Ramipril се абсорбира бързо след перорално приложение.

Приемът на храна не повлиява съществено абсорбцията на ramipril.

Пикова плазмена концентрация на ramiprilat се достига 2-4 часа след перорален прием на ramipril.

Времето на полуживот ($t_{1/2}$) е 13-17 часа след многократен прием. Обемът на разпределение е около 500 l. Свързването на ramiprilat с плазмените протеини е около 56%. При здрави доброволци на възраст 65-76 години фармакокинетичните параметри на ramiprilat съответстват на тези при здрави млади доброволци.

Бъбречната екскреция на ramipril се понижава при пациенти с бъбречно нарушение и бъбречният клирънс корелира с креатининовия клирънс. Това води до повишаване на плазмената концентрация на ramiprilat. Концентрациите се понижават по-бавно, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

При високи дози (10 mg) ramipril при чернодробно нарушение се понижава образуването на ramiprilat от ramipril, което води до повишаване концентрациите на ramipril и понижаване елиминирането на ramiprilat.

При здрави доброволци и при пациенти с хипертония, включително със сърдечна недостатъчност, не е наблюдавано значително акумулиране на ramipril или ramiprilat при приложение на 5 mg ramipril веднъж дневно за две седмици.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

При проучвания с животни ramipril е показал ефекти, свързани с неговия фармакологичен клас, като високи дози предизвикват дегенерация на бъбречните тубули. Не са наблюдавани тератогенни ефекти. При мишки и зайци може да бъде индуцирана фетотоксичност, която е свързана с фармакологичните ефекти на продукта. При проучвания ramipril не е показал мутагенни ефекти и карциногенност.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Hypromellose

Cellulose, microcrystalline

Starch, pregelatinised (maize)

Sodium hydrogen carbonate

Sodium stearyl fumarate

6.2. Физико-химични несъвместимости:



Няма известни физико-химични несъвместимости.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност на продукта е 2 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява при температури под 30 °С.
Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковка

Блистери от алуминий/алуминий.
Оригинални опаковки, съдържащи: 30, 50, 100 таблетки

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Germany
Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-1290

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:
Юни 2004

