

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗДАНИЕ	11.03.05
СТАТУС	676/14.06.05

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tritace 5
Тритейс 5

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка *Tritace 5* съдържа активна съставка Ramipril 5 мг

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хипертония.
- Сърдечна недостатъчност.
- Гломерулна нефропатия със или без диабет.
- Профилактика на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или сърдечно-съдова смърт при пациенти с увеличен риск от сърдечно-съдово заболяване и пациенти с диабет.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата се определя индивидуално. Таблетките **Tritace** трябва да се поглъщат с най-малко половин чаша течност.

Хипертония: Обичайната дозировка е 2,5-5 мг на ден, давана като единична доза. Първоначално се дава 2,5 мг. Не бива да се надвишава денонощната доза от 10 мг. Евентуалната промяна на дозировката следва да се извърши след около 2-3 седмично лечение. Ако пациентът не се повлиява задоволително от дневна доза от 5-10 мг се препоръчва подходяща комбинация с други понижаващи кръвното налягане лекарства, като напр. не задържащи калий диуретици или калциеви антагонисти.

Сърдечна недостатъчност: При пациенти с тежко сърдечно заболяване, хипотония, нарушена функция на бъбреците, електролитни нарушения и с изразена сърдечна недостатъчност следва много да се внимава и лечението да се започне в болнични условия с възможности за наблюдение. Същото се отнася и за пациенти, които едновременно се лекуват със съдоразширяващи лекарства. При пациенти със сърдечна недостатъчност **Tritace** може да се дава като добавка към дигиталис и/или не задържащи калий диуретици. Лечението на лека форма на сърдечна недостатъчност, без връзка с остър инфаркт, може да се започне амбулаторно. При неутежнени случаи лечението може да се започне с 1 таблетка от 1,25 мг последвана от 1 таблетка от 1,25 мг 2 пъти дневно от 2 до 7 ден. Седмица 2: 1 таблетка от 2,5 мг 2 пъти дневно. Седмица 3: 1 таблетка от 5 мг 2 пъти дневно. Когато се достигне подходящата доза, поддържащата доза може да се дава като еднократна доза сутрин или разделена на два приема.

При симптоматична сърдечна недостатъчност и при пациенти лекувани с диуретици (виж по-долу) се препоръчва внимателно покачване на дозата и лечението трябва да се започне с 1,25 мг дневно. Дозата се увеличава постепенно на интервали от 1-2 седмици до 1,25 мг 2 пъти дневно след което 2,5 мг 2 пъти дневно. Целта е достигането на обща дневна доза от 10 мг.

Сърдечна недостатъчност след прекарана остра фаза на миокарден инфаркт: Лечението на сърдечна недостатъчност след прекаран остър миокарден инфаркт започва най-рано 3 дни след началото на инфаркта и не по-късно от 10-я ден. Пациентът трябва да е със стабилна хемодинамика. Подходящата начална доза е 1,25-2,5 мг 2 пъти дневно като лечението трябва да се започне при строг контрол на кръвното налягане и функцията на бъбреците. Дозата се увеличава след най-малко 2 дни на 2,5-5 мг 2 пъти дневно като стремежът е достигане на доза от 5 мг 2 пъти дневно.

Гломерулна нефропатия: Препоръчителната начална доза е 1,25 мг дневно. В зависимост от отражението върху кръвното налягане и неговите отклонения дозата може да се увеличи. При увеличаването на дозата се препоръчва тя да се удвои с интервали от 2-3 седмици, но максимум до 10 мг на ден. Следва да се внимава за функцията на бъбреците (виж по-долу).

Профилактика на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или сърдечно-съдова смърт: Препоръчителната начална доза е 2,5 мг дневно. Стремежът е достигане на доза от общо 10 мг. При увеличаване на дозата се препоръчва дозата да се удвои на 5 мг след едноседмично лечение и на до 10 мг дневно след още три седмици. Поддържащата доза обикновено е 10 мг дневно приемана като еднократна доза. Преди започване на лечението и при увеличаване на дозата се препоръчва измерване на кръвното налягане, електролитите и креатинина.

Пациенти, лекувани с диуретици: При лечение с диуретици съществува риск от симптоматична хипотония при добавяне на АСЕ-инхибитори, особено при съпътстваща сърдечна недостатъчност, при високи диуретични дози, хипонатриемия, както и при пациенти в напреднала възраст. Ето защо, при възможност, диуретиците следва да се прекратят 2-3 дни преди започването на лечение с **Tritace**. Ако диуретикът има продължително действие лечението с диуретици може да бъде прекъснато още по-рано. Ако лечението с диуретици не може да бъде прекъснато следва като начало да се даде 1,25 мг **Tritace**. След това дозата трябва да се настройва според реакцията на кръвното налягане.

Нарушена функция на бъбреците: Дозата следва да се намали съобразно посоченото по-долу. Лечението следва да започне с по-малката доза.

Креатининов клирънс (мл/мин)	Доза за денонощие: (мг)
50-30	1,25-5
<30	1,25 (през ден)-2,5

Нарушена функция на черния дроб: Реакцията на лечението с **Tritace** може да варира при различни пациенти. Затова лечението на тези пациенти трябва да се извършва при строг контрол.

Максимално допустимата дневна доза е 2,5 мг **Tritace**.

4.3. Противопоказания

Таблетите **Tritace** не трябва да се приемат в следните случаи:

- Свръхчувствителност спрямо рамиприл или някое от помощните вещества.
- Анамнеза за ангиоедем (напр. вследствие предходно лечение с АСЕ инхибитори).
- Стеноза на бъбречните артерии (двустранна, или при наличие само на един бъбрек – едностранна).
- След бъбречна трансплантация.

- Хемодинамично значима стеноза на аортната или митралната клапи, или хипертрофична кардиомиопатия.
- Първичен хипералдостеронизъм.
- Бременност (трябва да бъде изключена преди започване на лечението, като е необходимо да се вземат противозачатъчни мерки).
- Кърмене (налага се бебето да бъде отбито).

Когато таблетите **Tritace** се използват при лека до умерена сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт, в сила влизат следните допълнителни противопоказания:

- Персистираща хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg).
- Ортостатична хипотония (спадане на систоличното налягане ≥ 20 mm Hg след 1 минута в седнало положение).
- Тежка сърдечна недостатъчност (IV клас по NYHA).
- Нестабилна стенокардия.
- Животозастрашаващи камерни аритмии.
- Белодробно сърце.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и първично чернодробно заболяване, или нарушена чернодробна функция е необходимо особено внимание и редуция на дозата на **Tritace** (вж. т. 4.2 “Дозировка и начин на приложение”). Липсва терапевтичен опит с **Tritace** при пациенти на диализа, както и при деца.

Бъбречната функция трябва да бъде изследвана преди прилагане на таблетите **Tritace**.

Особено в началото на лечението, **Tritace** трябва да се дава задължително при интензивно следене на кръвното налягане и/или на репрезентативни лабораторни параметри при пациенти:

- Със загуба на соли и/или течности
- С нарушена бъбречна функция
- С тежка, по-специално малигнена хипертония
- На възраст над 65 години
- Със сърдечна недостатъчност, особено след остър миокарден инфаркт.

Таблетките **Tritace** трябва да се прилагат само ако ползата определено надвишава риска, като същевременно редовно се следят репрезентативни, клинични и лабораторни параметри в следните случаи:

- Клинично значима протеинурия (над 1 g/ден)
- Клинично значими електролитни нарушения
- Нарушен имуен отговор или заболяване на съединителната тъкан (напр. lupus erythematosus, склеродермия)
- Съпътстващо системно лечение с лекарства, потискащи имунния отговор (напр. кортикостероиди, цитостатици, антиметаболити), алопуринол, прокаинамид или литий.

Диализа или хемофилтрация с поли(акрилонитрил, натрий-2-метилаллилсулфонат) мембрани с висок поток (напр. AN 69) не трябва да се извършва по време на лечение с таблетки **Tritace**.

Ако се налага спешна диализа или хемофилтрация, първо трябва да се премине на лечение с друг антихипертензивен лекарствен продукт или такъв за сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт – не АСЕ инхибитор – или трябва да се използва друг вид диализна мембрана.

В случай на спешна диализа или хемофилтрация с поли(акрилонитрил, натрий-2-метилаллилсулфонат) мембрани с висока пропускливост (напр. AN69) по време на лечение с рамиприл, съществува опасност от анафилактични реакции и дори животозастрашаващ шок.

По време на LDL афереза (афереза с липопротеин с ниска плътност) с декстран сулфат, е възможно да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции при прилагане на АСЕ инхибитори.

Десенсибилизираща терапия при ухапвания от насекоми (напр. на пчели или оси) и едновременното прилагане на АСЕ инхибитор може да стартира анафилактични реакции (например спадане на кръвното налягане, недостиг на въздух, повръщане, кожни алергични реакции), които в някои случаи могат да се окажат животозастрашаващи. Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат също и след ухапвания от насекоми (като например ужилвания от пчели или оси).

Ако се налага LDL афереза или десенсибилизиращо лечение с отрови на насекоми, АСЕ инхибиторът трябва да бъде временно заместен от друго антихипертензивно средство или лекарство за сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

В случай на животозастрашаващ ангионевротичен едем засягащ езика, глотисното пространство и/или ларинкса, се препоръчват следните спешни мерки:

Незабавно подкожно инжектиране на 0,3 – 0,5 mg адреналин или бавно интравенозно инжектиране на 0,1 mg адреналин (следвайте указанията за разреждане) с мониториране на ЕКГ и артериално налягане, след което системно прилагане на глюкокортикоиди.

Препоръчват се също интравенозни антихистамини и H₂-рецепторни антагонисти. В допълнение към прилагането на адреналин, при наличие на дефицит на C₁ инактиватор, може да се обмисли употребата на C₁ инактиватор.

Контрол на лечението

- Преди да се започне лечение с **Tritace** се препоръчва да се коригират дехидратацията, хиповолемията или солевият дефицит. При пациенти със съпътстваща сърдечна недостатъчност, това трябва внимателно да се прецени спрямо риска от претоварване с течности и влошаване на състоянието.

- Особено внимателно мониториране е необходимо при пациенти с висок риск при нежелано изявено спадане на артериалното налягане (Например пациенти с хемодинамично значими стенози на коронарните артерии или мозъчните съдове). За да може да се оцени степента на спадане на артериалното налягане и ако е необходимо да се вземат спешни мерки, кръвното налягане трябва да се мери многократно, по принцип, след първата доза и след всяка първа увеличена доза на **Tritace** до момента, в който не се очаква по-нататъшно значимо спадане на артериалното налягане. Това важи също и за момента след първата доза допълнително диуретик, както и при увеличаване на дозата му.

Ако настъпи хипотония се прилага при необходимост интравенозна инфузия на натриев хлорид. Лека форма на хипотония обикновено не налага прекратяване на **Tritace**.

Рамиприл обикновено не оказва въздействие върху серумния калий. В случай, че **Tritace** се даде едновременно с някой диуретик, вторичният алдостеронизъм с последвалата хипокалиемия може да се намали. При пациенти с бъбречна

недостатъчност **Tritace** може да доведе до увеличение на серумния креатинин и увеличени стойности на серумния калий. При съмнение за бъбречна артериална стеноза определянето на серумния креатинин следва да се извърши след началото на лечението. При по-значителна хирургична намеса или при анестезия с лекарства, които водят до намаляване на кръвното налягане **Tritace** блокира образуването на ангиотензин II, което е вторично спрямо компенсаторното отделяне на ренин.

Това може да доведе до задълбочена хипотония, която може да се коригира чрез повишаване на плазмения обем.

- Необходимо е проследяване на бъбречната функция, особено през първите седмици на лечение. Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с бъбречно съдово заболяване (например стеноза на бъбречната артерия, която още не е хемодинамично значима, едностранна стеноза на бъбречната артерия) и при пациенти с преходно нарушение на бъбречната функция.

- Редовно трябва да се следи серумният калий. По-често мониториране се налага при пациенти с нарушена бъбречна функция и пациенти, лекувани едновременно с диуретици (особено калий-съхраняващи).

- Броят на левкоцитите трябва да се следи с оглед откриване на евентуална левкопения. Препоръчва се по-чест контрол на кръвната картина в началната фаза на лечението и при рискови групи пациенти, като такива с нарушена бъбречна функция, със съпътстващи заболявания на съединителната тъкан (системен лупус еритематозус, скеродермия) или приемащи едновременно цитостатици, имunosупресори, алопуринол. Пълна кръвна картина е необходимо да бъде изследвана в случаи на евентуални признаци на предизвикан вследствие на левкопения имуноен дефицит (например фебрилитет, увеличени лимфни възли, тонзилит) или признаци за повишена склонност към кървене вследствие тромбоцитопения (петехии, екхимози, кървене от венците).

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Следните взаимодействия са описани по време на едновременно прилагане на **Tritace** или други АСЕ инхибитори с:

- натриев хлорид: отслабване ефекта на понижаване на кръвното налягане от рамиприл и на ефекта му да облекчава симптомите на сърдечна недостатъчност.
- антихипертензивни средства (специално диуретици) и други вещества с потенциал да понижават кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици): потенцира се антихипертензивния ефект на таблетките **Tritace**. Препоръчва се редовно проследяване на серумния натрий при пациенти, подложени на едновременно лечение с диуретици.
- аналгетици, нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина, индометацин): възможно е да се намали антихипертензивния ефект на таблетки **Tritace**.
- калий, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, амилорид, триамтерен) и други лекарства, които сами по себе си могат да доведат до подчертано повишаване на серумните концентрации на калия (напр. хепарин): очаква се повишаване на серумните концентрации на калия. Едновременното лечение с калий-съхраняващи диуретици или калиеви соли изисква стриктно мониториране на серумния калий.
- литий: отделянето на литий може да се намали от АСЕ инхибиторите. Това намаление може да доведе до повишаване серумните концентрации на лития и увеличена литиева токсичност (необходимо е редовно следене).
- алкохол: потенцира се понижаването на кръвното налягане и ефекта от алкохола.

- хипнотици, наркотици, анестетици: по-подчертано понижаване на кръвното налягане (анестезиологът трябва да бъде информиран относно лечението с таблетки **Tritace**).
- алопуринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид: понижаване броя на левкоцитите в кръвта, левкопения.
- перорални противодиабетни средства (напр. сулфанилурейнни препарати / бигваниди), инсулин: ефектът на понижаване на кръвната захар се усилва от таблетки **Tritace**.
- вазопресорни симпатикомиметици: могат да понижат антихипертензивния ефект на **Tritace**. Препоръчва се особено стриктно наблюдение на кръвното налягане.
- екстракорпорално лечение, причиняващо контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрил мембрани) и LDL афереза (афереза с липопротеин с ниска плътност) с декстран сулфат: риск от тежки анафилактични реакции, (вж. също 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6. Употреба при бременност и кърмене

Бременност. Категория Д. АСЕ-инхибиторите преминават през плацентата и може да се предположи, че предизвикват смущения в механизмите на зародиша, които регулират кръвното налягане. Описани са олигохидрамнион, както и хипотония и олигурия/анурия при новородени. Посочва се също връзка на АСЕ-инхибиторите и преждевременно раждане и ниско тегло при раждане. Има описани случаи на аномалии при формирането на черепа. Затова рамиприл не бива да се дава по време на бременност.

Tritace не трябва да се приема по време на бременност. Следователно преди началото на лечението трябва да се изключи бременност. Трябва да се избягва забременяване в случаите, когато лечението с АСЕ инхибитори е належащо.

Ако пациентките имат намерение да забременеят, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се преустанови, т.е. да се замени с друг вид лечение.

Ако по време на лечението пациентката забременее, лечението с **Tritace** трябва възможно най-скоро да се замени с терапевтичен режим без АСЕ инхибитори. В противен случай съществува риск от увреждане на плода.

Не е известно дали приемът на лекарството само през първия триместър може да увреди плода.

Кърмене. Група III. Преминава в кърмата при бозайници.

Ако по време на кърмене се налага лечение с **Tritace**, пациентката не трябва да кърми, за да се предотврати поглъщането на малки количества рамиприл с майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Понижаването на кръвното налягане може да наруши способността на пациента да се концентрира и да реагира, а оттук, например да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. В по-голяма степен това се отнася за началото на лечението и след консумация на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като **Tritace** е антихипертензивно лекарство, много от нежеланите лекарствени реакции са вторични ефекти от понижаването му действие върху кръвното налягане.

което води до адренергична контра-регулация или органна хипоперфузия. Много други ефекти (напр. ефектите върху електролитния баланс, определени анафилактични реакции или възпалителни реакции на лигавиците) се дължат на АСЕ инхибирането или други фармакологични действия на този клас лекарства.

- **Сърдечно-съдова и нервна система**

Не често: могат да възникнат леки симптоми и реакции като главоболие, нарушено равновесие, тахикардия, слабост, сънливост, замаяност или нарушени реакции.

Леките симптоми и реакции като периферен оток, зачервяване, замаяност, тинитус, умора, нервност, подтиснато настроение, тремор, безпокойство, зрителни нарушения, смущения на съня, обърканост, чувство за безпокойство, преходна еректилна слабост, палпитации, изпотяване, нарушения на слуха, сънливост, нарушена ортостатична регулация, както и тежките реакции като ангина пекторис, сърдечни аритмии и синкоп са редки.

Рядко може да възникне тежка хипотония, а също и изолирани случаи на миокардна или церебрална исхемия, инфаркт на миокарда, преходна исхемична криза, исхемичен инсулт, обостряне на перфузионни нарушения поради съдови стеснения, пристъпност или засилване на феномена на Рейно или парестезии.

- **Бъбреци и електролитен баланс**

Не често могат да се развият увеличение на серумната урея и серумния креатинин (повероятно е когато са добавени диуретици) и нарушения на бъбречната функция, а в изолирани случаи прогресия да остра бъбречна недостатъчност.

Рядко може да настъпи повишаване на серумния калий. В единични случаи може да се развие понижаване на серумния натрий, както и влошаване на вече налична протеинурия (въпреки че АСЕ-инхибиторите обикновено намаляват протеинурията) или увеличение на отделянето на урина (във връзка с подобрената работа на сърцето).

- **Дихателна система, анафилактични/анафилактични и кожни реакции**

Често възниква суха (непродуктивна), дразнеца кашлица. Тази кашлица често се влошава през нощта и през периоди на почивка (т.е. в легнало положение) и възниква по-често при жени и непушачи.

Рядко може да се развие назална конгестия, синусит, бронхит, бронхоспазъм и диспнея.

Не често може да възникне фармакологично-медиран лек ангионевротичен оток (честотата на ангио-отока, причинен от АСЕ-инхибиторите е по-висока при чернокожи пациенти, напр. афро-карибски тип, в сравнение с не-чернокожи пациенти). Сериозните реакции от този тип и други, не фармакологично-медираните анафилактични/анафилактични реакции към рамиприл или някое от помощните вещества са редки.

Рядко могат да възникнат кожни или лигавични реакции като обрив, сърбеж или уртикария. В единични случаи може да се развият макулопапуларен обрив, пемфигус, обостряне на псориазис, псориазиформен, пемфигоиден или лихеноиден обрив по кожата и лигавиците, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, алопеция, онихолиза или фотосенсибилизация.

Вероятността за поява и тежестта на анафилактични и анафилактични реакции към отровата на насекоми е увеличена при АСЕ инхибиция. Приема се че този ефект може лесно да се прояви и във връзка с други антигени.

- **Храносмилателна система, черен дроб**

Не често могат да възникнат гадене, повишение на серумните нива на чернодробните ензими и/или билирубина, както и холестатична жълтеница. Рядко може да се развие сухота в устата, глосит, възпалителни реакции в устната кухина и храносмилателните пътища, гастритна болка (включително гастрито-подобна стомашна болка), храносмилателни нарушения, запек, диария, повръщане и увеличени нива на

панкреасните ензими. В изолирани случаи могат да възникнат панкреатит или чернодробно увреждане (включително остра чернодробна недостатъчност).

- **Хематологични реакции**

Рядко може да се развие леко, а в единични случаи тежко намаление на броя на червените кръвни клетки и съдържанието на хемоглобин, броя на белите кръвни клетки или броя на тромбоцитите. В изолирани случаи могат да възникнат агранулоцитоза, панцитопения и костномозъчна недостатъчност.

Хематологични реакции към АСЕ-инхибиторите е по-вероятно да се проявят при пациенти с увредена бъбречна функция и при тези, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематозус или склеродермия), или при такива, лекувани с други лекарства, които могат да доведат до промени в кръвната картина; вж също 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие.

В изолирани случаи може да възникне хемолитична анемия.

- **Други нежелани лекарствени реакции**

Не често може да се развие конюнктивит, рядко: мускулни крампи, понижено либидо, загуба на апетит, обонятелни и вкусови смущения (напр. метален вкус) или частична, а понякога пълна загуба на вкуса.

В единични случаи могат да възникнат васкулит, миалгия, артралгия, висока температура и еозинофилия, както и повишени титри на антинуклеарни антитела.

4.9. Предозиране

Симптоми на интоксикацията

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

Лечение на интоксикацията

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

Освен общите мерки насочени към елиминирането на рамиприл (напр. стомашен лаваж, прилагане на адсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след поглъщане на таблетки Tritace), жизнените параметри трябва да се мониторират или коригират в условията на интензивно звено. Рамиприл почти не се отстранява чрез диализа.

В случай на хипотония, на първо място трябва да се извършат обемно заместване и заместване с натриев хлорид, но ако липсва повлияване, могат да се приложат интравенозни катехоламини. Може да се обмисли лечение с ангиотензин II. В случаите на рефрактерна брадикардия, трябва да се проведе лечение с пейсмейкър.

Концентрациите на електролити и креатинин в серума трябва постоянно да се следят.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АСЕ инхибитор

5.1. Фармакодинамични свойства

Tritace съдържа Рамиприл, който представлява дериват на аминокиселината L-аланин. Рамиприл представлява чист енантиомер.

Рамиприл е вещество, което се хидролизира предимно в черния дроб до активен рамиприлат, който представлява дълго действащ инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ). АСЕ превръща ангиотензин I в ангиотензин II, който има изразени съдосвиващи свойства. Ефектът на намаляване на кръвното налягане се основава на подтискането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, което води до намалено съдържание на ангиотензин II и алдостерон и увеличено съдържание на ренин в плазмата. Вероятно Рамиприл подтиска разграждането на брадикинина. Това води до намалена контракция и повишена дилатация преди всичко на резистентните съдове. Фармакологичните изследвания върху животни са показали, че рамиприлат води до ясно изразено подтискане на свързания с тъканите АСЕ в някои органи, като напр. сърце и кръвоносни съдове. Рамиприл няма влияние върху липидния и глюкозния метаболизъм. Рамиприл не влияе на глюкозните нива или инсулиновата чувствителност при диабетици с хипертония.

Антихипертензивен ефект: Хемодинамични изследвания показват, че рамиприлат намалява периферното съдово съпротивление при пациенти с хипертония с незначителна промяна в сърдечната честота.

Лечението на хипертония с **Tritace** води до намаляване на кръвното налягане в лежачо и изправено положение и по време на физическа активност. Постуралната хипотония при лечението на високо кръвно налягане е рядкост.

Ефектът от намаляването на кръвното налягане се вижда в рамките на 1-2 часа. Максималният ефект се постига след 3-6 часа и продължителността е най-малко 24 часа при препоръчителните дози. При продължително лечение с **Tritace**, приеман един път дневно, се постига равномерно намаляване на кръвното налягане през цялото денонощие.

Установено е, че Рамиприл дава регресия на патологичната хипертрофия на лявата камера. Бъбречният кръвоток се увеличава при лечение с **Tritace**, докато гломерулната филтрация обикновено остава непроменена. При пациенти с бъбречно заболяване, лечението с Рамиприл е довело до намаляване на екскрецията на белтъци.

Засега липсват данни, относно влиянието на рамиприл върху заболяемостта и смъртността.

При нужда **Tritace** може да се комбинира с други понижаващи кръвното налягане лекарства. Подходящи такива са не задържащите калий диуретици или калциеви антагонисти. Комбинацията с калий-съхраняващи диуретици е неподходяща.

Ефект при сърдечна недостатъчност: Намалява кръвното налягане в дясното предсърдие, белодробните артерии и капиляри. Минутният и ударният обем на сърцето се увеличават, докато сърдечната честота остава непроменена или намалява малко. Ефектът на намаляване на кръвното налягане се установява в рамките на 1-2 часа, максималният ефект се получава след 3-6 часа, а продължителността е най-малко 24 часа при препоръчаните дози.

Установено е, че **Tritace** намалява смъртността при сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт.

Гломерулна нефропатия: При пациенти с установена гломерулна нефропатия, характеризираща се с нарушена функция на бъбреците и клинично с протеинурия. Рамиприл намалява темпа на развитие на бъбречната недостатъчност, както и развитието на терминална бъбречна недостатъчност с необходимост от диализа или

бъбречна трансплантация. При хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия (характеризираща се с микроалбуминурия), рамиприл намалява отделянето на албумин.

Профилактика на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или сърдечно-съдова смърт: Направено е превантивно плацебо контролирано изследване HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), при което Рамиприл е даван като допълнение към стандартната терапия на повече от 9500 пациенти. В изследването участваха пациенти с увеличен риск от сърдечно-съдово заболяване в резултат на съдово заболяване (като изразено коронарно съдово заболяване, инсулт или периферно съдово заболяване в анамнеза) или захарен диабет с минимум още един рисков фактор (като микроалбуминурия, хипертония, увеличен тотален холестерол, намален HDL холестерол или тютюнопушене). Изследването показва, че Рамиприл статистически значимо намалява случаите на миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт, по отделно или взети заедно (първични комбинирани случаи).

	Рамиприл 10 мг	Плацебо	Относителен риск (95% доверителен интервал)	Стойност P
	%	%		
Всички пациенти	n=4645	n=4652		
Първично комбинирани случаи	14.0	17.8	0.78(0.70-0.86)	<0.001
Сърдечно-съдова смърт	6.1	8.1	0.74(0.64-0.87)	<0.001
Миокарден инфаркт	9.9	12.3	0.80(0.70-0.90)	<0.001
Инсулт	3.4	4.9	0.68(0.56-0.84)	<0.001
Диабетици	n=1808	n=1769		
Първично комбинирани случаи	15.3	19.8	0.75(0.64-0.88)	0.0004
Сърдечно-съдова смърт	6.2	9.7	0.63(0.49-0.79)	<0.0001
Миокарден инфаркт	10.2	12.9	0.78(0.64-0.97)	0.01
Инсулт	4.2	6.1	0.67(0.50-0.90)	0.0074

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на рамиприл след перорално прилагане е бърза и практически не се повлиява от едновременното приемане на храна. Елиминирането е бързо, като полуживотът е около 1 час.

След абсорбция, рамиприл се хидролизира почти напълно, главно в черния дроб, до активното вещество рамиприлат. Пиковите плазмени нива на рамиприлат се достигат между 2 и 4 часа след перорален прием на рамиприл. Рамиприлат се елиминира в

няколко фази. По време на дистрибутивната и елиминационна фаза, плазмената концентрация на рамиприл спада с полуживот от около 3 часа. Това бива последвано от преходна фаза с полуживот приблизително 15 часа и дълга терминална фаза с много ниски плазмени концентрации на рамиприлат и полуживот грубо 4 до 5 дни. Дългата терминална фаза се предизвиква от бавното отделяне на рамиприлат от здравата, но насищаема връзка с конвертиращия ензим. При *in vitro* изследвания беше измерен дисоциационен полуживот 10,7 часа. Въпреки дългия терминален полуживот, steady state (при плазмени концентрации на рамиприлат оставащи константни по време на многократно прилагане на рамиприл в доза 2,5 и повече mg) се достига още след около 4 дни. След многократно дозиране, "ефективният" полуживот имащ отношение към дозата беше доказан, че е 13-17 часа.

Обемът на разпределение на рамиприл е приблизително 90 литра, относителният обем на разпределение на рамиприлат е около 500 литра. Свързването със серумните протеини е около 73% за рамиприл и около 56% за рамиприлат.

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min), бъбречното елиминиране на рамиприлат се намалява, като бъбречният клирънс на рамиприлат спада пропорционално на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които спадат по-бавно отколкото при пациенти със здрави бъбреци.

При високи дози (10 mg), нарушената чернодробна функция води до забавена активация на рамиприл до рамиприлат и до по-бавно елиминиране на рамиприлат.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, след двуседмично лечение с 5 mg рамиприл, беше наблюдавано увеличение на плазмените концентрации на рамиприлат 1,5 – 1,8 пъти и на стойностите на AUC (площ под кривата концентрация-време).

При пациенти в напреднала възраст (65 – 76 години) кинетиката на рамиприл и рамиприлат е подобна на тази при млади, здрави индивиди.

След перорално прилагане на радиоактивно белязан рамиприл, 39% от радиоактивността се екскретира във фекалиите и около 60% в урината. След интравенозно прилагане на рамиприл, между 50% и 60% от дозата се открива в урината под формата на рамиприл и негови метаболити. Ако рамиприлат се прави венозно, приблизително 70% от дозата се открива в урината под формата на рамиприлат и неговите метаболити. От тук следва, че значителна част от дозата се елиминира по небъбречен път след интравенозно прилагане както на рамиприл, така и на рамиприлат (съответно около 50% и 30%). При пациенти с билиарен дренаж, практически равни съотношения от дозата се откриват в урината и жлъчката в рамките на 24 часа след перорално прилагане на 5 mg рамиприл.

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 рамиприл след перорално прилагане е между 15% за 2,5 mg рамиприл и 28% за 5 mg рамиприл. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след 2,5 mg и 5 mg рамиприл през устата, е около 45% в сравнение с интравенозното прилагане на същите дози рамиприл.

5.2. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Пероралното прилагане на рамиприл не дава остра токсичност, тъй като LD₅₀ при мишки и плъхове е над 10 000 mg/kg телесно тегло и над 1000 mg/kg телесно тегло при кучета (зайчари).

Хронична токсичност

Изследванията за хронична токсичност бяха проведени върху плъхове, кучета и маймуни. При хронично прилагане върху плъхове, дневни дози от порядъка на 40 mg/kg телесно тегло водят до анемия и електролитни изменения в плазмата. Предположението за морфологични бъбречни изменения (атрофия на дисталните тубули) при дози 3,2 и повече mg/kg телесно тегло е свързано с ефекти, които могат да се обяснят фармакодинамично и са характерни за веществата от този клас. Тубулна атрофия се получава само при плъхове, но не и при кучета и маймуни.

При животинските видове, които не са гризачи, а именно кучета и маймуни, беше наблюдавано подчертано уголемяване на юкстагломеруларния апарат, по-специално при дози 250 и повече mg/kg телесно тегло дневно. Това може да се интерпретира като непряко доказателство за фармакодинамичната активност на рамиприл за инхибиране на ангиотензин-конвертиращия ензим (повишена продукция на ренин).

При кучета и маймуни също бяха намерени доказателства за промени в кръвната картина и електролитите.

Канцерогенен и мутагенен потенциал

Дългосрочните изследвания с рамиприл върху мишки и плъхове не показаха неопластични свойства. Появата на оксифилни клетки в бъбречните тубули, наблюдавана главно у мъжки плъхове след относително високи дози рамиприл, корелира с възрастово-зависимите, функционални и морфологични изменения свързани с хронична бъбречна недостатъчност.

Подробните изследвания върху мутагенността при няколко системи бяха доказано отрицателни.

Репродуктивна токсичност

Изследванията за репродуктивна токсичност на рамиприл при плъхове, зайци и маймуни не показаха тератогенни свойства на веществото.

Прилагането на рамиприл върху плъхове по време на феталния период и по време на периода на лактация води до необратимо бъбречно увреждане (пиелектаза) на поколенията при дози от 10 и повече mg/kg тел. т./ден.

Плодовитостта на мъжките и женските плъхове остава незасегната. По време на изследвания върху животни, рамиприл навлиза в млякото на женската.

До този момент няма натрупан опит за употребата на рамиприл по време на бременност и кърмене.

Имунотоксичност

Няма нищо за отбелязване от имунотоксичните тестове на рамиприл.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

colour (red iron oxide E172), hypromellose, microcrystalline cellulose, pregelatinised maize starch, sodium stearyl fumarate

6.2. Несъвместимости

Не са известни несъвместимости.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура до 25 С.

6.5. Вид и състав на опаковката

Tritace таблетки 5 мг в блистери по 28 броя.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Aventis Pharma Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Пощенски адрес:

Postfach 1109

D-65796 Bad Soden

Телефон: (+49-69) 305-22044

Факс: (+49-69) 305-23100

8. НОМЕР В РЕГИСТЪРА НА ОБЩЕСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември 2004

