

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

RAMIPRIL-VITANIA 5 mg tablets  
РАМИПРИЛ – ВИТАНИЯ 5 mg таблетки

RAMIPRIL-VITANIA 10 mg tablets  
РАМИПРИЛ – ВИТАНИЯ 10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100318

Разрешение № П - 9580, 05.05.2010

Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:

Една таблетка Рамиприл - Витания 5 mg съдържа 5 mg рамиприл (ramipril)

Една таблетка Рамиприл - Витания 10 mg съдържа 10 mg рамиприл (ramipril)

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

- Лечение на хипертония;
- Лечение на бъбречно заболяване:
  - Начална диабетна гломерулна нефропатия, определена от наличие на микроалбуминурия;
  - Проявена диабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия при пациенти с поне един сърдечно-съдов рисков фактор (виж т. 5.1)
  - Проявена недиабетна гломерулна нефропатия, определена от макропротеинурия  $\geq 3$  g на ден (виж т. 5.1)
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност
- Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт: намаляване на смъртността в острата фаза на миокарден инфаркт при пациенти с клинични признаци на сърдечна недостатъчност, с начало повече от 48 часа след остър миокарден инфаркт.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се Рамиприл-Витания да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Тъй като приемът на храна не променя бионаличността му, Рамиприл-Витания може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. т. 5.2.).

Рамиприл-Витания трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

### Възрастни:

#### Пациенти, лекувани с диуретици

След започване на терапия с Рамиприл-Витания може да настъпи хипотония; това е вероятно при пациенти, които са лекувани едновременно с диуретици. Поради това се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да бъдат с намален обем течности и /или соли.

Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спрял 2 до 3 дни преди началото на терапията с Рамиприл-Витания.

При пациенти с хипертония, при които диуретикът не е спрял, терапията с Рамиприл-Витания трябва да бъде започната с доза от 1,25 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и плазмения калий. Последваща дозировка на Рамиприл-Витания трябва да бъде определяна според желаното кръвно налягане.

#### Хипертония:

Дозата трябва да бъде определяна индивидуално, според профила на пациента (вж. т. 4.4.) и контрола на кръвното налягане.

Рамиприл-Витания може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти.

Препоръчителна начална доза - 2,5 mg еднократно дневно.

При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да настъпи значително понижение на кръвното налягане след приема на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 1,25 mg и началото на лечението трябва да бъде извършено под медицински контрол. (вж. точка 4.4).

Дозата може да се покачва (удвоява) постепенно през интервал от 2 до 4 седмици в зависимост от ефекта и поносимостта до максимално 10 mg еднократно дневно. При недостатъчен ефект от дневна доза 10 mg трябва да се обсъди комбинирана терапия с добавяне на втори антихипертензивен лекарствен продукт.

Обичайната поддържаща доза е 2,5 - 5 mg еднократно дневно. Максимална дневна доза - 10 mg дневно.

#### Лечение на бъбречно заболяване:

##### *При пациенти с диабет и микроалбуминурия:*

Препоръчаната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

##### *При пациенти с диабет и поне един сърдечно-риск фактор:*

Препоръчаната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно. В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 5 mg след една или две седмици и след това до 10 mg след още две седмици или три седмици. Таргетната дневна доза е 10 mg.

*При пациенти с недиабетна гломерулна нефропатия, определена от протеинурия  $\geq 3$  g на ден :*

Препоръчаната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от толерантността на пациента към активното вещество, дозата впоследствие се повишава. Препоръчва се удвояване на еднократната дневна доза до 2,5 mg след две седмици и до 5 mg след още две седмици.

*Симптоматична сърдечна недостатъчност:*

При стабилизирани пациенти на диуретична терапия, препоръчителна начална доза е 1,25 mg еднократно дневно. Дозата може да се покачва постепенно в зависимост от ефекта и поносимостта, като се удвоява през интервали от 1-2 седмици. Ако дневната доза е 2,5 mg или повече, тя може да се прилага еднократно дневно или да се раздели на два приема. Максимална дневна доза - 10 mg.

*Вторична профилактика след остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност:*

48 часа след остър миокарден инфаркт при клинично и хемодинамично стабилни пациенти, началната доза е 2,5 mg два пъти дневно, в продължение на три дни. Ако началната доза от 2,5 mg не се толерира добре, тя трябва да се намали до 1,25 mg два пъти дневно за два дни, след което да се повиши до 2,5 mg и до 5 mg два пъти дневно. Ако дозата не може да бъде повишена до 2,5 mg два пъти дневно, лечението трябва да се прекрати.

Таргетната поддържаща доза е 5 mg два пъти дневно.

Вижте също по-горе дозировка при пациенти, лекувани с диуретици.

Все още липсва достатъчен опит при лечение на пациенти с тежка (NYHA IV) сърдечна недостатъчност непосредствено след миокарден инфаркт. Ако се вземе решение за лечение на такива пациенти, препоръчва се терапията да бъде започната с 1,25 mg веднъж дневно и всяко повишаване на дозата за бъде извършвано с повишено внимание.

Специални популации:

*Пациенти с бъбречно увреждане:*

При пациенти с увредена бъбречна функция дозата трябва да бъде коригирана според стойностите на креатининовия клирънс:

- При креатининов клирънс  $\geq 60$  ml/min, не е необходимо коригиране на началната доза Рамиприл-Витания (2,5 mg еднократно дневно), максималната е 10 mg .

- При креатининов клирънс между 30 - 60 ml/min, не е необходимо коригиране на началната доза Рамиприл-Витания (2,5 mg еднократно дневно), максималната е 5 mg

- При креатининов клирънс между 10 - 30 ml/min, началната доза Рамиприл-Витания е 1,25 mg еднократно дневно, обичайната поддържаща терапия е 2,5 mg еднократно дневно, а максималната е 5 mg.

- При хипертоници на хемодиализа: рамиприл се диализира слабо; началната доза е 1,25 mg еднократно дневно, а максималната е 5 mg. Лекарствения продукт трябва да се приема няколко часа след хемодиализната процедура.

*Пациенти с чернодробно нарушение:*

Поради възможността от различно реагиране към лечението при отделните пациенти е необходим строг медицински контрол. Лечението при такива пациенти трябва да започва с доза 1,25 mg еднократно дневно, а максимално допустимата дневна доза е 2,5 mg.

*Пациенти в старческа възраст (над 65 години):*

Тези пациенти трябва да се лекуват с по-ниски дози и с по-бавно титриране на дозата при строг контрол на артериалното налягане, поради по-голямата възможност от нежелани реакции. Началната доза е 1,25 mg еднократно дневно, обичайна поддържаща - 2,5 mg еднократно дневно, а максимална 5 mg еднократно дневно.

*Деца:*

Този продукт не се препоръчва за деца и юноши до 18 години поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността.

#### **4.3. Противопоказания**

Рамиприл-Витания не трябва да се приема в следните случаи:

- Известна свръхчувствителност (алергия) към рамиприл, друг АСЕ инхибитор или към някое от помощните вещества;
- Анамнеза за ангионевротичен оток (вроден или идиопатичен, напр. вследствие предходно лечение с АСЕ инхибитор)
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. т. 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек;
- Втори и трети семестър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6);
- Рамиприл не трябва да бъде прилаган при пациенти с хипотония или нестабилна хемодинамика;

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

Специални популации:

*Бременност:* Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не трябва да започва по време на бременност. При пациентките планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори / AIIARs, трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори / AIIARs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. т. 4.3 и 4.6)

*Пациенти с особен риск от хипотония:*

- *Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система:* Такива пациенти са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за първи път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:
  - пациенти с тежка хипертония
  - пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
  - пациенти с хемодинамично влошен левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. Стеноза на аортата или митралната клапа)
  - пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек

- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония.

Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност, обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

*Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт:*

- Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония – Началото на лечението изисква строг медицински контрол.

*Пациенти в старческа възраст:* вж. т. 4.2.

*Хирургични интервенции:* Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.

*Проследяване на бъбречната функция:* Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици на лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

*Ангиоедем:* Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса, и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число и с рамиприл. В тези случаи лечението се преустановява и трябва спешно да се назначи подходяща терапия. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран за 12-24 часа или докато симптомите отзвучат напълно.

Интестинален ангиоедем е бил съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и рамиприл. При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене и повръщане).

*Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране:* Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ-инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечение с рамиприл преди десенсибилизация.

*Хиперкалиемия:* При лечение с АСЕ-инхибитори, особено при налична бъбречна и/или сърдечна недостатъчност, може да се установи хиперкалиемия. В повечето случаи това са еднократно измерени стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки продължаването на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, които трябва да се употребяват предпазливо в комбинация с Рамиприл-Витания. Рискови фактори са и състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. В тези случаи се препоръчва редовно проследяване на серумния калий.

*Неутропения / агранулоцитоза-* Рядко са наблюдавани неутропения/ агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия, както и тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се проследяване на броя бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. Лупус еритематодес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. т. 4.5 и 4.8).

*Етнически различия:* ACE инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Както и другите ACE – инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

*Кашлица:* При употребата на ACE- инхибитори е съобщавана кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от ACE-инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

##### **Противопоказани комбинации:**

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани( напр. Полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактоидна реакция (вж. т.4.3). аке се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диалзна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

##### **Предпазни мерки при употреба:**

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други сктивни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, тетразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. т. 4.2. за диуретици)

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. Изопротернол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. т. 4.4)

Литиеви соли: екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ-инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват.

Антидиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Рамиприл-Витания не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (вж. т.4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (т.4.3)

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозицията на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори / АИРАs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия .

Известно е, че терапията с АСЕ инхибитори / АИРАs по време на втория и третия семестър на бременността, причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. 4.3 и 4.4).

Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (в.ж. т. 5.2), не се препоръчва приложение на рамиприл, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои нежелани реакции (напр. Симптоми на понижаване на кръвното налягане като замайване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция , ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции свързани с хипотония. Сериозните нежелани лекарствени реакции, включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения / агранулоцитоза.

*Честотите на нежеланите реакции се определят като:*

Чести ( $> 1 / 100$ ,  $< 1 / 10$ )

Не чести ( $> 1 / 1000$ ,  $< 1 / 100$ )

Редки ( $> 1 / 10000$ ,  $< 1 / 10000$ )

Много редки ( $< 1 / 10000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. Ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Понижен брой на белите кръвни клетки, вкл. неутропения или агранулоцитоза), понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване	Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	Тремор, нарушено равновесие		Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни смущения, вкл. замъглено виждане	Конюнктивит		
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждане на слуха, тинитус		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	Бронхоспазъм, включително абостерана астма, запушен нос			



Стомашночревни нарушения	Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремна дискомфорт, диспепсия, Гадене, диария, повръщане	Панкреатит (случаи с фатален изход са билисьобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ-инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво, коремна болка в горната част на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата	Глосит,		Афтозен стоматит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, полиурия, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта			
Нарушения на кожата и на подкожната тъкан	Орив, обикновено макулопапилозен	Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем, може да има фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	Реакция на фоточувствителност	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем, алоpecia
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Артралгия,			
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишено ниво на Калий в кръвта	Анорексия, понижен апетит			
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатизъм, синкоп	Зачервяване	Стесняване на съдовете, хипоперфузия, васкулит		Феномен на Raynaud
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка, умора	Повишена температура	Астения		
Нарушения на имунната система					Анафилактични или анафилactoидни реакции, повишени антинуклеарни антитела

Хепато-билиарни нарушения		Повишени нива на чернодробните ензими и/или на свързания билирубин	Жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане		Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко фатален)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотенция, понижено либидо			Гинекомастия
Психични нарушения		Понижено настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост.	Състояние на обърканост		Нарушено внимание

#### 4.9. Преозирание

Симптомите, свързани с преозирание на АСЕ-инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация ( със подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообръщение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код –С09АА05

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, самостоятелно.

#### *Механизъм на действие*

Рамиприл е продръг, който след резорбция в гастроинтестиналния тракт се хидролизира в черния дроб до активен метаболит рамиприлат – мощен дълго действащ АСЕ-инхибитор. Рамиприл предизвиква покачване на плазмената ренинова активност и понижаване на плазмената концентрация на ангиотензин II и алдостерона. Хемодинамичните ефекти са резултат на редуцията на ангиотензин II, водещо до дилатация на периферните съдове и понижаване на съдовата резистентност. Има доказателства, че тъканният АСЕ в по-голяма степен, отколкото циркулиращия АСЕ е основният фактор, определящ хемодинамичните ефекти. Ангиотензин конвертиращият ензим е идентичен с кининаза II, един от ензимите, отговорни за разграждането на брадикинина. Приложението на рамиприл при хипертоници предизвиква понижаване на артериалното налягане, както в изправено, така и в легнало положение на тялото. Антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след приема на медикамента; максимален ефект се отчита 3-6 часа след приема и продължава

поне 24 часа след прилагане на обичайната доза. Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия, продължаваща 2 години.

Резултатите от едно голямо клинично проучване – HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показват, че рамиприл сигнификантно редуцира риска от развитие на инсулт, миокарден инфаркт и/или сърдечно-съдова смъртност в групата пациенти с повишен кардиоваскуларен риск, сравнено с плацебо. Резултатите се отнасят както за хипертоници, така и за нормотензивни пациенти.

Тези резултати могат само частично да бъдат обяснени с относително слабото понижаване на артериалното налягане установено в проучването (използвайки анализ за стандартна регресия). На базата на предишни проучвания (SECURE, HEART), е подбрана доза от 10 mg рамиприл, като най-подходяща за постигане на максимално блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РАС). Това и други подобни проучвания показват, че АСЕ-инхибиторите, включително и рамиприл вероятно оказват и други директни ефекти върху кардиоваскуларната система. Те може би включват антагонизъм на ангиотензин II медираната вазоконстрикция, инхибиция на пролиферацията на съдовата гладка мускулатура и на руптура на левокамерната хипертрофия и позитивен ефект върху фибринолизата. За допълнителна ефективност при диабетичите може би допринасят някои въздействия върху креатининовия клирънс и панкреасния кръвоток.

В случаи на изявена нефропатия при диабетичи и недиабетичи, рамиприл понижава прогресията на бъбречната недостатъчност и развитието на терминална бъбречна недостатъчност, а така и нуждата от хемодиализа или бъбречна трансплантация. В случаи на начална нефропатия при диабетичи и недиабетичи, рамиприл понижава степента на протеинурия.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Фармакокинетика и метаболизъм**

**Абсорбция:** След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт : пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяване в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повличва значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт.

Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg е 45 %. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайно дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

### **Разпределение:**

Свързването с плазмените протеини на рамиприл е около 73 %, а това на рамиприлат около 56 %.

### **Метаболизъм:**

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат, и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина, и глюкоронидите на рамиприл и рамиприлат.

### **Елиминиране:**

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване

с с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на доза рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25 – 2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат.

Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. т. 4.2.)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатиновия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприлат е забавено, поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания включващи продължително перорално приложение са били провеждани при плъхове, кучета, маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg дневно без вредни ефекти. Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства.

Фертилитетът не се повлиява нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Прилагането на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията причинява необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи. Разширено изследване за мутагенност, чрез използване на няколко системи за изследване показва, че рамиприл притежава мутагенни и генотоксични свойства.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев хидроген карбонат, Лактоза монохидрат, Кроскармелоза натрий, прежелатинизирано нишесте, натриев стеарил фумарат.

Рамиприл-Витания 5 mg съдържат още: Железен оксид (жълт) и Железен оксид (червен)

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца от датата на производство

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

#### **6.5. Данни на опаковката**

Рамиприл-Витания таблетки се предлагат в опаковки по 20 и по 50 таблетки.

Таблетките са опаковани по 10 броя в Al /Al блистери, в картонена кутия, съдържаща и листовка за пациента.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Лекарственият продукт не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Витания Фарма ЕООД,  
1309 София, ж. к. Гевгелийски  
България

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Merckle GmbH  
89143 Blaubeuren, Ludwig-Merckle-Str.3  
Германия

#### **8. Регистрационен №**

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

#### **10. Дата на (частична) актуализация на текста** Април 2010