

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramicor, 2,5 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda nr „4” pomarańczowo-biała z napisem „R” na części pomarańczowej i „2,5” na części białej. Zawiera granulowany proszek barwy białej do białawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczności przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których istnieją kliniczne dowody występowania choroby układu sercowo-naczyniowego (wcześniej przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub wielonaczyniowe pomostowanie aortalno-wieńcowe lub wielonaczyniowa przezskórna angioplastyka wieńcowa), udaru mózgu lub choroby naczyń obwodowych.

Również w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczności przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą w wieku 55 lat lub starszych, u których występuje jeden lub więcej z następujących czynników klinicznych: nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe > 90 mmHg); duże stężenie cholesterolu całkowitego (> 5,2 mmol/l); małe stężenie frakcji HDL cholesterolu (< 0,9 mmol/l); palenie tytoniu; rozpoznana mikroalbuminuria; kliniczne dowody wcześniejszego występowania choroby naczyniowej.

Kapsułki Ramicor są wskazane w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego.

W zastoinowej niewydolności serca jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, z glikozydami nasercowymi lub bez glikozydów nasercowych.

Wykazano, że Ramicor zmniejsza śmiertelność w grupie pacjentów, którzy przebyli ostry zawał mięśnia sercowego z klinicznymi objawami niewydolności serca.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i podawanie:

Podanie doustne.

*Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych i (lub) konieczności przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji:* zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg ramiprylu raz na dobę. W zależności od tolerancji leku dawkę należy stopniowo zwiększać. Dlatego też zaleca się podwojenie dawki po około tygodniu leczenia, a następnie po 3 kolejnych tygodniach; dawka powinna być ostatecznie zwiększona do 10 mg. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 10 mg ramiprylu raz na dobę. U pacjentów, u których stosowano lek w innych wskazaniach i uzyskano stabilizację stanu klinicznego za pomocą mniejszych dawek ramiprylu, jeśli jest to możliwe, dawkę ramiprylu należy stopniowo zwiększać do 10 mg raz na dobę.

*Nadciśnienie tętnicze:* zalecana dawka początkowa u pacjentów nie leczonych lekami moczopędnymi i bez zastoinowej niewydolności serca wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach 1 – 2 tygodniowych, w zależności od reakcji pacjenta, do maksymalnej dawki 10 mg raz na dobę.

Tylko u mniejszości pacjentów można uzyskać odpowiedź terapeutyczną po zastosowaniu dawki 1,25 mg. Zazwyczaj stosowaną dawką podtrzymującą jest 2,5 – 5 mg raz na dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 10 mg ramiprylu reakcja pacjenta nadal jest niezadowolająca, należy zastosować leczenie skojarzone.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, należy zaprzestać ich podawania na 2 – 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem, w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia objawowego niedociśnienia. W razie konieczności później można powrócić do stosowania leku moczopędnego.

U pacjentów z nadciśnieniem ze współistniejącą zastoinową niewydolnością serca, z występującą jednocześnie niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, po zastosowaniu leczenia inhibitorami ACE obserwowano objawowe niedociśnienie. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od dawki 1,25 mg podawanej pod ścisłą kontrolą lekarza w warunkach szpitalnych.

*Zastoinowa niewydolność serca:* zalecana dawka początkowa: u pacjentów, których stan ustabilizowano za pomocą leków moczopędnych, dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć. W przypadku zwiększania dawki, zaleca się podwajanie dawki w odstępach 1 do 2 tygodni. Jeśli wymagana jest dawka dobowo 2,5 mg lub większa, można ją podawać w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dopuszczalna dawka dobowo: 10 mg.

Aby zminimalizować możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, u pacjentów uprzednio otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, należy zmniejszyć dawkę leków moczopędnych przed rozpoczęciem podawania ramiprylu.

*Po zawale mięśnia sercowego*

*Rozpoczęcie leczenia:* leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu między 3. a 10. dniem po zawale mięśnia sercowego. Początkowa dawka wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie dawka może być zwiększona do 5 mg dwa razy na dobę po 1-3 dniach leczenia. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg nie jest tolerowana, wtedy należy przyjmować dawkę 1,25 mg przez dwa dni, a następnie zwiększyć ją do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, wówczas należy przerwać leczenie. Maksymalna dawka dobowo wynosi 10 mg.

*Dawka podtrzymująca:* 2,5 mg - 5 mg dwa razy na dobę.

*Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek:*

U pacjentów z klirensiem kreatyniny  $> 30$  ml/min (stężenie kreatyniny w surowicy  $< 165$   $\mu\text{mol/l}$ ) zaleca się zazwyczaj stosowaną dawkę ramiprylu. U pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min (stężenie kreatyniny w surowicy  $> 165$   $\mu\text{mol/l}$ ) dawka początkowa wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę, a maksymalna dawka wynosi 5 mg ramiprylu raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 10$  ml/min i stężenie kreatyniny w surowicy 400-650  $\mu\text{mol/l}$ ), zalecana dawka początkowa również wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę, ale dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 2,5 mg ramiprylu raz na dobę.

*Dawkowanie w zaburzeniach czynności wątroby:*

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby metabolizm związku macierzystego ramiprylu, a tym samym powstawanie biologicznie aktywnego metabolitu – ramiprylatu, jest opóźniony ze względu na zmniejszoną aktywność esteraz wątrobowych, w wyniku czego zwiększa się stężenie ramiprylu w osoczu. Dlatego też u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem należy rozpocząć od dawki 1,25 mg, pod ścisłą kontrolą lekarza.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku jednocześnie przyjmujących leki moczopędne, z zastoinową niewydolnością serca albo niewydolnością nerek lub wątroby. Dawkę należy dostosować w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

*Dzieci:* Nie przeprowadzono badań ramiprylu u dzieci, dlatego też stosowanie ramiprylu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Kapsułki Ramicor należy zażywać, popijając szklanką wody. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie ramiprylu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 2,5 mg.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ramipryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie.

Istotne hemodynamicznie zwężenie tętnicy nerkowej (obustronne lub jednostronne w jedynej nerce). Preparatu Ramicor nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej lub ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory.

U pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnych hemodynamicznie.

Ciąża. Laktacja.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Ostrzeżenia:*

Ramiprylu nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej lub ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory.

*Środki ostrożności:*

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**Ocena czynności nerek:** Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pacjent powinien być poddany badaniom kontrolnym, w tym ocenie czynności nerek.

**Zaburzenia czynności nerek:** Pacjenci z niewydolnością nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki lub rzadszego podawania ramiprylu; należy dokładnie kontrolować czynność nerek u tych pacjentów. W większości przypadków czynność nerek nie zmienia się. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca, obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej w jednej nerce, jak również u pacjentów po przeszczepie nerki. W przypadku wczesnego rozpoznania, zaburzenie czynności nerek ustępuje po zaprzestaniu terapii.

U pacjentów poddawanych hemodializie z użyciem błon o dużej przepływowości wykonanych z poliakrylonitrylu („AN69”) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE istnieje duże ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Należy unikać takiego połączenia stosując inne leki przeciwnadciśnieniowe lub inne błony do dializy.

Podobne reakcje obserwowano w trakcie aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. W związku z tym, metody tej nie należy stosować u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez wcześniej istniejącej choroby nerek, w trakcie stosowania ramiprylu, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego, może wystąpić nieznaczne i zwykle przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy. Może być konieczne zmniejszenie dawki ramiprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego. Ponadto u pacjentów z niewydolnością nerek istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Ze względu na fakt, iż ramipryl jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do czynnej pochodnej, należy zachować szczególną ostrożność i ściśle monitorować pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Metabolizm związku macierzystego, a tym samym powstawanie biologicznie czynnego metabolitu – ramiprylatu, może być spowolnione, co prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia związku macierzystego w osoczu (w następstwie zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych).

**Objawowe niedociśnienie tętnicze:** U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym po podaniu początkowej dawki ramiprylu, jak również po zwiększeniu dawki ramiprylu rzadko obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wystąpiła nadmierna utrata płynów i elektrolitów na skutek długotrwałego stosowania leków moczopędnych, diety bezsolnej, dializ, biegunki, wymiotów lub u pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Dlatego też u tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem należy odstawić leki moczopędne i wyrównać niedobór płynów i elektrolitów.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia objawowego, pacjenta należy ułożyć płasko na plecach i, jeśli to konieczne, podać wlew dożylny 0,9% roztworu chlorku sodu. Jeśli dodatkowo występuje bradykardia, konieczne może być dożylne podanie atropiny. Leczenie ramiprylem może być zwykle kontynuowane po przywróceniu właściwej objętości krwi oraz prawidłowego ciśnienia krwi.

**Zabieg chirurgiczny, znieczulenie ogólne:** U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulania lekami powodującymi niedociśnienie tętnicze, ramipryl może hamować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i przypuszcza się, że jest ono związane z tym mechanizmem, można je wyrównać stosując odpowiednie leczenie.

**Agranulocytoza i zahamowanie czynności szpiku kostnego:** U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny rzadko odnotowywano przypadki agranulocytozy i zahamowania czynności szpiku kostnego, a także zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi. Objawy te występują częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u tych, u których występują kolagenozy. U pacjentów z kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym i twardziną skóry) należy regularnie kontrolować liczbę krwinek białych i stężenie białka w moczu, zwłaszcza w przypadku równoczesnego występowania zaburzeń czynności nerek i jednoczesnego podawania leków, w szczególności kortykosteroidów i antymetabolitów. U pacjentów przyjmujących allopurynol, leki immunosupresyjne oraz inne substancje mogące powodować zmiany w obrazie krwi, istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w obrazie krwi.

**Hiperkaliemia:** U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bardzo rzadko obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, leki moczopędne oszczędzające potas oraz jednoczesne stosowanie preparatów do leczenia hipokaliemii.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi lub innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu. Leki blokujące receptory adrenergiczne powinny być stosowane z ramiprylem tylko pod ścisłą kontrolą.

Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, amilorid, triamteren) lub preparaty potasu mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii. W przypadku, gdy wskazane jest jednoczesne stosowanie tych leków, należy je podawać ostrożnie i regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy. Ramipryl może zmniejszać utratę potasu spowodowaną stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych.

Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych (insuliny i pochodnych sulfonilomocznika) należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia działania powodującego zmniejszenie stężenia cukru we krwi.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. kwasu acetylosalicylowego i indometacyny) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podczas jednoczesnego podawania ramiprylu z litem może wystąpić zwiększenie stężenia litu w surowicy.

U pacjentów przyjmujących allopurynol, leki immunosupresyjne lub inne substancje mogące powodować zmiany w obrazie krwi, istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia innych zmian w obrazie krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie z użyciem błon o dużej przepływowości wykonanych z poliakrylonitrylu („AN69”) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE istnieje duże ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Należy unikać takiego połączenia stosując albo inne leki przeciwnadciśnieniowe albo inne błony do dializy.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem należy wykluczyć ciążę i poinformować pacjentki o konieczności zapobiegania ciąży w czasie leczenia; stosowanie inhibitorów ACE u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży wiązało się z występowaniem małowodzia oraz niedociśnienia.

bezmoczem lub niewydolnością nerek u noworodków.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że ramipryl może zmniejszać przepływ krwi między macicą a łożyskiem. Istnieje również potencjalne ryzyko zaburzeń u płodu i noworodka ze względu na fakt, że inhibitory ACE również mają wpływ na lokalny układ renina-angiotensyna. W badaniach przeprowadzonych w okresie przed- i pourodzeniowym, w pierwszym pokoleniu potomstwa obserwowano poszerzenie miedniczek nerkowych. Jednak w badaniach przedklinicznych ramipryl nie wykazał działania fetotoksycznego pomimo tego, że inhibitory ACE wykazały fetotoksyczny wpływ u niektórych gatunków zwierząt.

Nie należy stosować ramiprylu w okresie karmienia piersią.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

W pojedynczych przypadkach, w wyniku obniżenia ciśnienia krwi, leczenie ramiprylem może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ma to miejsce w szczególności w początkowej fazie leczenia, w przypadku zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl oraz w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu w ciągu kilkunastu godzin od przyjęcia pierwszej dawki lub od późniejszego zwiększania dawki.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia są na ogół łagodne i przemijające, i nie powodują konieczności przerywania leczenia. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należą: nudności, zawroty i bóle głowy.

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  Bardzo rzadko, w tym pojedyncze przypadki  Rzadko	Agranulocytoza oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.  Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Często    Rzadko	Reakcje nadwrażliwości objawiające się świądem, wysypką, skróceniem oddechu, gorączką.  Eozynofilia. Zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych.  Obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często	Zaburzenia snu, obniżenie nastroju, uczucie lęku
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często	Zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nerwowość, niepokój, drżenia, dezorientacja, utrata apetytu, parestezje.
<b>Zaburzenia oka</b> Często	Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia serca</b> Często    Rzadko  Często	Niedociśnienie objawowe z towarzyszącymi zawrotami głowy, osłabieniem i nudnościami. Działania takie obserwowano rzadko, ale mogą one wystąpić u pacjentów z dużym niedoborem elektrolitów i płynów, w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne, pacjentów dializowanych oraz u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca.  Omdlenia  Zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu wtórny do ciężkiego niedociśnienia, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Często	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Często	Suchy, drażniący kaszel. Nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów, u których wystąpił drażniący kaszel).
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Często	Suchość w jamie ustnej, podrażnienie lub stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia trawienia, zaparcia, biegunka, nudności i wymioty, bóle brzucha.

Rzadko	(przypominające zapalenie żołądka), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (niekiedy ze współistniejącym zwiększeniem aktywności enzymów trzustkowych), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny w surowicy, żółtaczka spowodowana zaburzeniem wydzielania barwników żółciowych (żółtaczka zastoinowa), inne postacie zaburzeń czynności wątroby oraz zapalenie wątroby.  Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często	Reakcje dotyczące skóry i błon śluzowych: zaczerwienienie skóry z towarzyszącym uczuciem pieczenia, świąd, pokrzywka, inne zmiany dotyczące skóry lub błon śluzowych (wysypka plamkowo-grudkowa i lizajowata na skórze i wysypka na błonach śluzowych, rumień wielopostaciowy), czasami nasilone wypadanie włosów oraz wystąpienie lub nasilenie objawu Raynauda.  W trakcie stosowania innych inhibitorów ACE opisywano występowanie wysypki łuszczycopodobnej lub pęcherzowej na skórze i na błonach śluzowych, nadwrażliwości skóry na światło oraz oddzielania się paznokcia od łożyska.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> Często	Skurcze mięśni, bóle mięśni i stawów.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> Często	Zaburzenia czynności nerek.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> Często	Impotencja, zmniejszenie libido.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Często	Zaburzenia smaku, zmniejszenie odczuwania smaku, a czasami utrata smaku. Gorączka, bóle głowy, zmęczenie, złe samopoczucie.
<b>Badania diagnostyczne</b> Często	Może wystąpić zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz kreatyniny w surowicy, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub u pacjentów leczonych wcześniej lekiem moczopędnym. Może nasilić się istniejący wcześniej białkomocz.  Może zmniejszyć się stężenie sodu w surowicy. Ze względu na fakt, iż podawanie ramiprylu prowadzi do zmniejszenia wydzielania aldosteronu, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy; w związku z tym należy unikać stosowania leków moczopędnych.

oszczędzających potas (spironolakton, amiloryd, triamteren) lub preparatów potasu jednocześnie z ramiprylem.
--

#### 4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy się spodziewać utrzymującego się niedociśnienia. Może być konieczne leczenie za pomocą dożylnych wlewów 0,9 % roztworu chlorku sodu i (lub) angiotensyny II.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE, preparaty proste.  
Kod ATC: C09A A05

Ramipryl jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego jest hydrolizowany w wątrobie do czynnego inhibitora enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) – ramiprylatu, który jest silnym i długo działającym inhibitorem ACE. Podawanie ramiprylu powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i zmniejszenie stężenia angiotensyny II i aldosteronu w osoczu. Korzystne hemodynamiczne działanie wynikające z zahamowania aktywności ACE jest następstwem zmniejszenia stężenia angiotensyny II powodując rozszerzenie naczyń obwodowych i zmniejszenie oporu naczyniowego. Istnieją dowody wskazujące na to, że raczej ACE tkankowy, zwłaszcza w układzie naczyniowym, niż ACE krążący we krwi, jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za działanie hemodynamiczne.

Enzym przekształcający angiotensynę jest identyczny z kininazą II, będącą jednym z enzymów odpowiedzialnych za degradację bradykininy. Istnieją dowody wskazujące na to, że zahamowanie aktywności ACE przez ramiprylat wydaje się mieć pewien wpływ na układy kalikreina-kinina-prostaglandyny. Uważa się, że wpływ na te układy przyczynia się do hipotensyjnej i metabolicznej aktywności ramiprylu.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się w ciągu jednej godziny do dwóch godzin od zażycia leku; maksymalne działanie występuje 3 – 6 godzin po zażyciu leku i utrzymuje się przez przynajmniej 24 godziny po zażyciu zwykle stosowanych dawek terapeutycznych.

W dużym badaniu klinicznym z określonymi kryteriami oceny końcowej – HOPE –ramipryl, w porównaniu z placebo, znacznie zmniejszył częstość występowania udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i (lub) śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Korzyści te wystąpiły głównie u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi, a przy użyciu standardowych technik analizy regresji wykazano, że były one tylko częściowo zależne od umiarkowanego obniżenia ciśnienia krwi uzyskanego w badaniu. Na podstawie wyników przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych nad zwiększeniem dawki ramiprylu (SECURE, HEART), badacze biorący udział w badaniu HOPE wybrali dawkę 10 mg ramiprylu, będącą obecnie największą, zatwierdzoną bezpieczną dawką; uznano, że jest to najprawdopodobniej dawka powodująca całkowite zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wyniki tego badania i innych badań wskazują, że inhibitory ACE, takie jak ramipryl, mogą wywierać inne bezpośrednie działania na układ sercowo-naczyniowy. Działania te mogą obejmować: antagonistyczny wpływ na skurcz naczyń krwionośnych zależny od angiotensyny II, zahamowanie proliferacji mięśniówki gładkiej naczyń i pęknięcia płytek

miażdżycowych, poprawę czynności śródbłonna naczyń, zmniejszenie przerostu lewej komory serca oraz korzystny wpływ na fibrynolizę. Dodatkowe działanie obserwowane u pacjentów z cukrzycą mogą wynikać np. z wpływu na klirens insuliny oraz przepływ krwi przez trzustkę.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ramipryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego; maksymalne stężenia ramiprylu w osoczu występują w ciągu 1 godziny. Maksymalne stężenia w osoczu aktywnego metabolitu – ramiprylatu – występują w ciągu 2 – 4 godzin.

Zmniejszenie stężenia ramiprylatu w osoczu przebiega wielofazowo. Okres półtrwania ramiprylatu po wielokrotnym podaniu dawki 5 – 10 mg ramiprylu raz na dobę wynosi 13 – 17 godzin i jest znacznie dłuższy dla mniejszych dawek, 1,25 – 2,5 mg ramiprylu. Różnica ta jest zależna od długiej końcowej fazy eliminacji ramiprylatu, widocznej na krzywej zależności stężenia od czasu, obserwowanej w przypadku bardzo małych stężeń w osoczu. Przebieg końcowej fazy eliminacji jest niezależny od dawki, co wskazuje na zdolność do wysycania się wiązania enzymu z ramiprylatem. Po podaniu ramiprylu raz na dobę w zwykle stosowanych dawkach stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym ustala się po około czterech dniach leczenia.

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany, a jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Oprócz biologicznie czynnego metabolitu - ramiprylatu, zidentyfikowano inne, nieczynne metabolity, w tym ester diketopiperazyny, kwas diketopiperazyny i związki powstałe w wyniku reakcji sprzęgania.

Ramipryl wiąże się z białkami osocza w około 73%, a ramiprylat w około 56%.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały działania teratogennego. Zarówno u samców, jak i u samic szczura nie stwierdzono zaburzeń płodności. Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji w dawkach 50 mg/kg mc./dobę i większych spowodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka kapsułki:

Wieczko (koloru pomarańczowego):

Żółcień pomarańczowa E 110

Czerwień koszenilowa E 124

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Korpus (koloru białego):

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Tusz:

szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek, czarny E 172

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres trwałości**

2 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii aluminiowej laminowanej LDPE w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 21, 28, 30, 56 lub 60 kapsułek.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14531

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2008.03.26

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008.03.26