

23 MAR. 2007

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramikor, 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda nr „4” niebiesko-biała z napisem „R” na części niebieskiej i „10” 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 przeszkońska 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 Ramikor 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.

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 dobową 2,5 mg lub większa, można ją podawać w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dopuszczalna dawka dobową: 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.

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.

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:

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 jedynej 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, amiloryd, 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 ciężkich 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. Cięża 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 z 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.

<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <p>Bardzo rzadko, w tym pojedyncze przypadki</p> <p>Rzadko</p>	<p>Agranulocytoza oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.</p> <p>Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi.</p>
<p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p>Często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Reakcje nadwrażliwości objawiające się świądem, wysypką, skróceniem oddechu, gorączką.</p> <p>Eozynofilia. Zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych.</p> <p>Obrzęk naczynioruchowy</p>
<p>Zaburzenia psychiczne</p> <p>Często</p>	<p>Zaburzenia snu, obniżenie nastroju, uczucie lęku</p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p>Często</p>	<p>Zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nerwowość, niepokój, drżenia, dezorientacja, utrata apetytu, parestezje.</p>
<p>Zaburzenia oka</p> <p>Często</p>	<p>Zapalenie spojówek</p>
<p>Zaburzenia serca</p> <p>Często</p> <p>Rzadko</p> <p>Często</p>	<p>Niedociśnienie objawowe z towarzyszącymi zawrotami głowy, osłabieniem i nudnościami.</p> <p>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.</p> <p>Omdlenia</p> <p>Zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu wtórny do ciężkiego niedociśnienia, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa.</p>

Zaburzenia naczyniowe Często	Zapalenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Często	Suchy, drażniący kaszel. Nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów, u których wystąpił drażniący kaszel).
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Suchość w jamie ustnej, podrażnienie lub stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia trawienia, zaparcia, biegunka, nudności i wymioty, bóle brzucha (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.
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 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 liszajowata 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.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Skurcze mięśni, bóle mięśni i stawów.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często	Zaburzenia czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często	Impotencja, zmniejszenie libido.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Zaburzenia smaku, zmniejszenie odczuwania smaku, a czasami utrata smaku. Gorączka, bóle głowy, zmęczenie, złe samopoczucie.

<p>Badania diagnostyczne Często</p>	<p>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.</p> <p>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, amilorid, triamteren) lub preparatów potasu jednocześnie z ramiprylem.</p>
--	--

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 teratogenego. 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 zelowana, kukurydziana

Otoczka kapsułki:

Wieczko (koloru niebieskiego):

Błękit patentowy E 131
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 kapsulek.
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

12923

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

23.05.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.05.2007 r.

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