SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2008 -08- 18

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranopril

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka Ranopril zawiera jako substancję czynną 5 mg, 10 mg lub 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki. Tabletki są podzielne.

Ranopril, tabletki 5 mg
Jasnożółte, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, tabletki z wytłoczonym '5' na jednej stronie podziału oraz głęboką linią podziału na drugiej stronie.

Ranopril, tabletki 10 mg
Jasnożółte, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym '1' oraz '0' na jednej stronie podziału oraz głęboką linią podziału na drugiej stronie

Ranopril, tabletki 20 mg
Jasnobrzoskwiniowe, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym '2' oraz '0' na jednej stronie podziału oraz głęboką linią podziału na drugiej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Objawowa niewydolność serca – jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i w określonych przypadkach z preparatami naparstnicy.
- Ostry zawał serca – u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, w ciągu 24 godzin od wystąpienia zawału, w celu zapobiegania zaburzeniom czynności lewej komory i niewydolności serca. Lizynopryl należy stosować jako uzupełnienie standardowego leczenia zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ranopril przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych. Należy go podawać doustnie, raz na dobę, zawsze o tej samej porze dnia. Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku.

Po podaniu pierwszej dawki lizynoprylu pacjentom należącym do grupy dużego ryzyka (odwodnionym lub mającym niedobory elektrolitowe, np. w wyniku dializoterapii

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

wymiotów, biegunki, jednoczesnego leczenia lekami moczopędnymi, chorym na niewydolność serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze lub nadciśnienie naczyniowo-nerkowe) może wystąpić znaczne niedociśnienie tętnicze.
U pacjentów odwodnionych lub z niedoborami elektrolitów należy, o ile to możliwe, wyrównać zaburzenia wodno-elektrolitowe przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem.
Leki moczopędne należy odstawić na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem, albo przynajmniej zmniejszyć stosowane dawki.
Leczenie należy rozpocząć od podania rano dawki jednorazowej 2,5 mg lizynoprylu.
W przypadku dużego ryzyka ciężkiego niedociśnienia tętniczego, do czasu wystąpienia spodziewanego maksymalnego działania produktu (zwykle co najmniej 8 godzin) pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w szpitalu.
Potrzeba nadzoru lekarskiego dotyczy także każdego przypadku zwiększania dawki inhibitora ACE i (lub) leku moczopędnego.
Zalecenia powyższe dotyczą także pacjentów z dławicą piersiową lub chorobami naczyniowymi mózgu, gdyż duże obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowomózgowy.

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów nieprzyjmujących leków moczopędnych
U nieleczonych dotąd pacjentów z samoistnym, niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, którzy nie otrzymują leków moczopędnych, zalecana dawka początkowa produktu Ranopril wynosi 10 mg raz na dobę. Zazwyczaj skuteczna dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg raz na dobę. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi. U niektórych pacjentów oczekiwane obniżone ciśnienie krwi występuje po 2–4 tygodniach leczenia dawkami podtrzymującymi. Maksymalna dawka produktu stosowana w długotrwałych, kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 80 mg/dobę, ale jej stosowanie nie zwiększało skuteczności leczenia.
Podawanie mniejszej dawki początkowej (od 2,5 mg do 5 mg) jest niezbędne w razie zaburzonej czynności nerek, niewydolności serca, u pacjentów, u których nie można zaprzestać stosowania leków moczopędnych, u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborami elektrolitów, u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oraz u osób w podeszłym wieku.

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów przyjmujących leki moczopędne
Podanie lizynoprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym leczonym wcześniej lekami moczopędnymi może spowodować niedociśnienie tętnicze. Aby temu zapobiec, na dwa do trzech dni przed zastosowaniem lizynoprylu należy odstawić lek moczopędny.
Dalsze podawanie leku i zmianę dawki należy uzależnić od skuteczności leczenia, ocenianej na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli stosując wyłącznie lizynopryl nie uzyskuje się odpowiednich wartości ciśnienia tętniczego krwi, można zastosować dodatkowo lek moczopędny.
Jeżeli ze względu na wartości ciśnienia tętniczego krwi nie można odstawić leku moczopędnego, zaleca się zastosowanie lizynoprylu w dawce początkowej wynoszącej 5 mg. W takiej sytuacji pacjent wymaga częstej kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez co najmniej 2 godziny od zażycia leku. Wystąpienie w tym czasie niedociśnienia tętniczego powoduje konieczność wykonywania pomiarów, aż do czasu uzyskania odpowiednich wartości ciśnienia tętniczego krwi i przynajmniej o kolejną godzinę dłużej.

Niewydolność serca
Lizynopryl należy stosować jako leczenie wspomagające w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy.
Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg produktu Ranopril raz na dobę. Rozpoczynając leczenie lizynoprylem u pacjentów z niewydolnością krążenia, zwłaszcza tych z niskim

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

ciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie skurczowe poniżej 100 mm Hg), pierwszą dawkę produktu należy podać w obecności lekarza. Największe obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi obserwuje się po 6 do 8 godzinach od podania dawki. Obserwację pacjenta należy zatem kontynuować, aż do ustabilizowania się ciśnienia krwi. U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, np. u pacjentów z hiponatremią, hipowolemią lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych, przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu należy wyrównać wymienione zaburzenia i, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę leku moczopędnego. Wystąpienie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego zwiększania dawek.
Podawane jednorazowo dobowe dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 5 mg do 20 mg. Dawka maksymalna wynosi 35 mg.

Ostry zawał serca
Lizynopryl należy stosować jako uzupełnienie standardowego leczenia zawału serca: lekami trombolitycznymi, przeciwagregacyjnymi, lekami beta-adrenolitycznymi.
U chorych stabilnych hemodynamicznie podawanie produktu Ranopril powinno się rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego. Nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli ciśnienie skurczowe krwi ≤100 mmHg. Pierwsza jednorazowa, podawana doustnie, dobowa dawka lizynoprylu wynosi 5 mg. Po upływie 24 godzin od pierwszej dawki należy podać również 5 mg, a po 48 godzinach – 10 mg. Następnie należy kontynuować podawanie lizynoprylu w dawce 10 mg raz na dobę przez 6 dni.
Pacjenci z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (120 mmHg i mniejsze) powinni na początku leczenia i (lub) przez pierwsze 3 dni od wystąpienia zawału, otrzymać mniejszą dawkę dobową lizynoprylu wynoszącą do 2,5 mg.
Jeśli w czasie pierwszych 6 tygodni podawania lizynoprylu wystąpi niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≤100 mmHg) dawkę dobową należy zmniejszyć do 5 mg lub tymczasowo do 2,5 mg na dobę. W razie utrzymywania się niedociśnienia tętniczego pomimo zmniejszenia dawki lizynoprylu do 2,5 mg na dobę (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż przez godzinę od podania leku) produkt Ranopril należy odstawić.
Po 6 tygodniach nieprzerwanego leczenia produktem Ranopril należy ponownie ocenić stan chorego. Pacjenci, u których występują objawy niewydolności serca, mogą być w dalszym ciągu leczeni produktem Ranopril (patrz punkt 4.2.).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
Ponieważ lizynopryl jest wydalany z moczem, u pacjentów z niewydolnością nerek wielkość dawki dobowej należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (tabela poniżej). Wielkość dawki podtrzymującej i (lub) przerwy między dawkami należy dostosowywać do wartości ciśnienia tętniczego.

Dawki początkowe produktu Ranopril u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Początkowa dawka dobowa (mg)
≤70, >30	od 5 mg do10 mg
≤30, >10	od 2,5 mg do 5 mg
<10 (w tym pacjenci dializowani)*	2,5 mg

* Wielkość dawki i częstość podawania należy dostosować w zależności od wartości ciśnienia tętniczego.

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

Maksymalna dobowa dawka podtrzymująca lizynoprylu u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 40 mg. Lizynopryl jest eliminowany z osocza w czasie hemodializy. Pacjentom dializowanym należy podawać odpowiednią dawkę dobową lizynoprylu po zabiegu hemodializy.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych nie wykazano zmiany skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Ranopril z wiekiem. Jednakże, jeśli podeszły wiek pacjenta współistnieje z zaburzeniami czynności nerek, w celu ustalenia początkowej dawki produktu Ranopril należy posłużyć się powyższą tabelą. W późniejszym okresie dawkę należy uzależnić od odpowiedzi terapeutycznej na leczenie, potwierdzonej zmniejszeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Dawkowanie u dzieci
Ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Ranopril u dzieci, nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Ranopril nie należy stosować w przypadku:
- nadwrażliwości na substancję czynną i inne leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie spowodowanego stosowaniem inhibitorów ACE,
- wrodzonego lub idiopatycznego obrzęku naczynioruchowego,
- ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze
Objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko występuje u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych produktem Ranopril jest zwiększone w razie odwodnienia (np. wskutek leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów) oraz kiedy występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5. i 4.8.). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano także u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od stwierdzonych zaburzeń czynności nerek. Najczęściej obserwowano niedociśnienie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, hiponatremią, zaburzeniami czynności nerek, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych. Pacjenci ze stwierdzonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego wymagają ścisłego nadzoru lekarskiego podczas rozpoczynania leczenia i częstszej kontroli ciśnienia tętniczego na początku leczenia i po każdej zmianie dawki produktu Ranopril. Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi może spowodować zawał serca lub udar mózgu.
W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć na plecach z uniesionymi nogami. W razie potrzeby podać we wlewie dożylnym sól fizjologiczną. Niedociśnienie tętnicze ustępujące po zwiększeniu objętości krwi krążącej nie wymaga odstawienia lizynoprylu. Po podaniu lizynoprylu pacjentom z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi może wystąpić zmniejszenie ciśnienia tętniczego. W razie objawowego niedociśnienia tętniczego należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lizynopryl.

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa
Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, produkt Ranopril należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, spowodowanym zwężeniem zastawki aortalnej lub kardiomiopatią przerostową.

Objawowe niedociśnienie tętnicze w ostrym zawale mięśnia sercowego
Leczenia produktem Ranopril nie należy rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których istnieje ryzyko nasilenia zaburzeń hemodynamicznych po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia. Ryzyko takie występuje u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym nieprzekraczającym wartości 100 mmHg lub u pacjentów we wstrząsie kardiogennym. Jeżeli podczas leczenia produktem Ranopril wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi nie przekracza 120 mmHg podczas trzech pierwszych dni po ostrym zawale serca, dawkę należy zmniejszyć do 5 mg, a jeżeli wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi nie przekracza 100 mmHg - nawet do 2,5 mg raz na dobę. Jeżeli małe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (poniżej 90 mmHg przez godzinę od podania leku) się utrzymują, produkt Ranopril należy odstawić.

Zaburzenie czynności nerek
U chorych z zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa produktu Ranopril powinna zostać dostosowana do aktualnej wartości klirensu kreatyniny (patrz tabela 1. w punkcie 4.2.), a w dalszej kolejności – do indywidualnej odpowiedzi na leczenie. U takich chorych zachodzi konieczność stałego monitorowania stężenia kreatyniny i potasu w surowicy.
U pacjentów z niewydolnością serca zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach donoszono o zwykle przemijającej, ostrej niewydolności nerek.
U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Powikłanie to zdarza się zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek podczas leczenia występuje także u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Leczenie u takich pacjentów powinno się rozpoczynać od małych dawek, a każda zmiana dawki, jak i samo leczenie, powinny być prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarskim. Ponieważ leki moczopędne mogą dodatkowo zaburzać czynność nerek, podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Ranopril należy przerwać podawanie tych leków oraz monitorować czynność nerek.
Podczas leczenia produktem Ranopril, zwłaszcza w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i nierozpoznaną wcześniej chorobą naczyń nerkowych, obserwuje się niekiedy przemijające i zwykle nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Objaw ten występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek. W takiej sytuacji może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) produktu Ranopril.
U chorych z ostrym zawałem serca oraz objawami zaburzeń czynności nerek, potwierdzonymi badaniami biochemicznymi (stężenie kreatyniny w surowicy ponad 177 mmol/l i (lub) proteinuria ponad 500 mg/24 h), nie należy rozpoczynać leczenia produktem Ranopril. Jeżeli podczas leczenia produktem Ranopril rozwinie się niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy przekraczające 265 mmol/l lub dwukrotne zwiększenie wartości początkowych), należy rozważyć odstawienie tego leku.

Neutropenia/agranulocytoza
W przebiegu leczenia inhibitorami ACE obserwowano neutropenię, agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których nie

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

stwierdza się innych obciążeń, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po odstawieniu inhibitora ACE. Produkt Ranopril należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, szczególnie w razie zaburzeń czynności nerek w wywiadzie. U niektórych pacjentów mogą rozwijać się zakażenia o ciężkim przebiegu, niekiedy nieodpowiadające na leczenie antybiotykami. Podczas leczenia produktem Ranopril zaleca się okresowe kontrole liczby krwinek białych. Pacjenta należy poinformować o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich objawów infekcji.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym produktem Ranopril, rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Powikłanie to może wystąpić w każdym momencie leczenia. W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy niezwłocznie odstawić Ranopril i wdrożyć odpowiednie leczenie pod ścisłym nadzorem medycznym, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet gdy obrzękowi języka nie towarzyszą zaburzenia oddychania, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami nie gwarantuje całkowitego ustąpienia objawów.
Zgony spowodowane naczynioruchowym obrzękiem krtani lub języka zdarzały się bardzo rzadko. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani istnieje duże prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u tych pacjentów, którzy w przeszłości byli operowani z powodu chorób układu oddechowego. W takich przypadkach należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci mogą wymagać podania adrenaliny. Należy utrzymać drożność dróg oddechowych. Pacjent podlega ścisłemu nadzorowi medycznemu, aż do uzyskania całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.
Ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE jest większe u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras.
U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy, nawet niezwiązany z podaniem inhibitorów ACE, istnieje większe ryzyko występowania obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3.).

Leczenie odczulające
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) obserwowano utrzymującą się reakcję rzekomoanafilaktyczną. Reakcjom tym można zapobiec czasowo odstawiając inhibitor ACE. Reakcje te nawracały, jeżeli omyłkowo ponownie zastosowano inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów dializowanych
U pacjentów poddanych hemodializie z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. typu AN 69) obserwowano reakcje rzekomoanafilaktycznych po zastosowaniu inhibitora ACE. Podczas leczenia lizynoprylem pacjentów dializowanych zaleca się stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy farmakoterapeutycznej.

Reakcje nadwrażliwości podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL-aferezy)
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas LDL-aferezy przy użyciu siarczanu dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości. Reakcjom tym można zapobiec odstawiając na czas aferezy inhibitor ACE.

Kaszel

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

W trakcie leczenia inhibitorami ACE u pacjentów może występować suchy, uporczywy kaszel, ustępujący po odstawieniu produktu. To działanie niepożądane inhibitorów ACE należy zawsze brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Niewydolność wątroby
Podczas leczenia inhibitorami ACE wyjątkowo może wystąpić zespół, który rozpoczyna się żółtaczką cholestatyczną, a następnie prowadzi do piorunującej martwicy wątroby i czasami do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został wyjaśniony. Dlatego, w razie wystąpienia u pacjentów leczonych produktem Ranopril żółtaczki lub znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy niezwłocznie odstawić produkt i wdrożyć właściwe postępowanie.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie
U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych za pomocą środków, które dodatkowo zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi, produkt Ranopril może hamować produkcję angiotensyny II wtórną do kompensacyjnego uwalniania reniny. Występujące w tym mechanizmie niedociśnienie tętnicze można skorygować przez uzupełnienie objętości płynów.

Hiperkaliemia
W trakcie leczenia inhibitorami ACE, w tym także produktem Ranopril, u niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Takie działanie niepożądane występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą oraz u tych, którzy otrzymują preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, a także w przypadku jednoczesnego leczenia lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub lekami powodującymi zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyną). W przypadku konieczności skojarzonego leczenia zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5.).

Pacjenci z cukrzycą
W pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną (patrz punkt 4.5.).

Lit
Nie zaleca się skojarzonego leczenia litem i produktem Ranopril (patrz punkt 4.5.).

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych nie wykazano zależności między wiekiem, skutecznością i bezpieczeństwem stosowania lizynoprylu. Jeżeli u pacjentów w podeszłym wieku występują zaburzenia czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową produktu Ranopril do klirensu kreatyniny (patrz tabela, punkt 4.2.). Dawki podtrzymujące należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Stosowanie u dzieci
Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizynoprylu u dzieci.

Uwagi ogólne
Przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem oraz regularnie w trakcie trwania terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny, a także morfologię krwi z rozmazem, zwłaszcza w pierwszej fazie leczenia oraz u pacjentów z grup dużego ryzyka (pacjenci z

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

niewydolnością nerek i (lub) kolagenozą, pacjenci jednocześnie otrzymujący leki immunosupresyjne lub przeciwnowotworowe, allopurynol i prokainamid).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pokarm
Pokarm nie wpływa na biodostępność lizynoprylu.

Leki moczopędne
Jednoczesne zastosowanie leku moczopędnego u pacjenta otrzymującego produkt Ranopril powoduje nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego (działanie addycyjne).
Podanie produktu Ranopril pacjentom leczonym lekami moczopędnymi, zwłaszcza od niedawna, może spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Aby zapobiec objawowemu niedociśnieniu tętniczemu, przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem należy odstawić lek moczopędny (patrz punkt 4.4.).

Sole litu
Lizynopryl może spowalniać wydalanie litu. Podczas skojarzonego leczenia litem oraz inhibitorami ACE opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Zastosowanie dodatkowo tiazydowych leków moczopędnych zwiększa stężenie litu i ryzyko wystąpienia jego nasilonej toksyczności. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Ranopril. Jeśli jednak zachodzi taka konieczność, należy ściśle monitorować terapię i stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4.).

Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas
Choć, jak wynika z badań klinicznych, podczas leczenia stężenie potasu w surowicy najczęściej pozostaje w normie, to jednak u niektórych pacjentów stwierdzano hiperkaliemię. Do czynników ryzyka hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd) oraz preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas. Stosowanie substancji zawierających potas lub zwiększających jego stężenie w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, może prowadzić do hiperkaliemii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – np. indometacyna, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce od 3 g/dobę
Długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ może zmniejszać skuteczność inhibitorów ACE. Podawanie inhibitorów ACE pacjentom leczonym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi może zaburzać czynności nerek lub nasilać istniejącą ich niewydolność.

Leki immunosupresyjne
Leki immunosupresyjne (leki cytostatyczne, działające ogólnoustrojowo kortykosteroidy) zwiększają ryzyko leukopenii.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki neuroleptyczne oraz stosowane w znieczuleniu ogólnym
Leki stosowane do znieczulenia ogólnego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne zwiększają hipotensyjne działanie inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4.).

Sympatykomimetyki
Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać skuteczność produktu Ranopril.

Leki przeciwcukrzycowe

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

Jak wykazano w badaniach epidemiologicznych, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe) naraża pacjenta z cukrzycą na wystąpienie hipoglikemii. Ryzyko takie jest większe w pierwszych tygodniach leczenia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki beta-adrenolityczne, azotany
Produkt Ranopril można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (dawki kardiologiczne), lekami trombolitycznymi, blokującymi receptory beta-adrenergiczne i (lub) azotanami.

Inne leki zmniejszające ciśnienie krwi
Jednoczesne stosowanie leków zmniejszających ciśnienie krwi, nitrogliceryny i innych azotanów oraz leków rozszerzających naczynia zwiększa hipotensyjne działanie produktu Ranopril.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Produkt Ranopril jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lizynopryl powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Planowanie ciąży lub jej stwierdzenie powinno spowodować zmianę sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego. U ludzi nie prowadzono dotychczas kontrolowanych badań nad skutkami działania inhibitorów ACE na płód, ale w pojedynczych przypadkach ekspozycji na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie stwierdzono wad rozwojowych u noworodków.
Produktu Ranopril nie wolno stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Długotrwała ekspozycja płodu na lek podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może powodować wady rozwojowe (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz chorobę noworodka (niewydolność nerek, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, hiperkaliemia [patrz także punkt 5.3.]).
Jeżeli przypadkowo dojdzie do zastosowania produktu Ranopril u kobiety w drugim lub trzecim trymestrze ciąży zaleca się monitorowanie rozwoju czaszki oraz ocenę czynności nerek płodu w USG.
U niemowląt kobiet leczonych podczas ciąży produktem Ranopril może wystąpić zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego krwi, hiperkaliemia oraz skąpomocz. Dlatego wymagają one ścisłego nadzoru lekarskiego. Produkt Ranopril, który przenika do płodu przez łożysko, był usuwany z krążenia noworodków za pomocą dializy otrzewnowej i teoretycznie może zostać usunięty za pomocą transfuzji wymiennej.

Okres karmienia piersią
Nie wiadomo, czy produkt Ranopril przenika do pokarmu kobiecego. Lizynopryl stwierdzono w mleku karmiących samic szczurów. Produkt jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie produktem Ranopril jest konieczne, należy zrezygnować z karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.
Jednakże u pacjentów, którzy przyjmują leki z grupy inhibitorów ACE może czasami wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, objawiające się zawrotami głowy, zaburzeniami

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

widzenia, omdleniem oraz uczuciem zmęczenia. Ryzyko takich objawów jest większe na początku leczenia lub po równoczesnym spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu Ranopril, tak jak i innych inhibitorów ACE, obserwowano wymienione poniżej działania niepożądane z następującą częstością: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (≥1/10000, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu,
bardzo rzadko: zahamowanie szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, agranulocytoza (patrz punkt 4.4.), niedokrwistość hemolityczna, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
bardzo rzadko: hipoglikemia.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:
często: zawroty i bóle głowy,
niezbyt często: zmiany nastroju, parestezje, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku, zaburzenia snu,
rzadko: splątanie.

Zaburzenia serca i naczyń:
często: zaburzenia ortostatyczne (w tym niedociśnienie tętnicze),
niezbyt często: zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, najprawdopodobniej wtórnie do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4.); przyspieszenie czynności i kołatanie serca, objaw Raynaud'a.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:
często: kaszel,
niezbyt często: zapalenie śluzówki nosa,
bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i (lub) kwasochłonne nacieki w płucach.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
często: biegunka, wymioty,
niezbyt często: nudności, bóle brzucha i niestrawność,
rzadko: suchość w ustach.
bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby – zarówno miąższowe, jak i cholestatyczne; żółtaczka i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
niezbyt często: wysypka, świąd,
rzadko: reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy: twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4.); pokrzywka, łysienie, łuszczyca,
bardzo rzadko: nadmierne pocenie, pęcherzyca, toksyczna martwica naskórka, zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

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

Opisano zespół obejmujący jeden lub kilka występujących jednocześnie objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśniowe, bóle stawowe z odczynem zapalnym, dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych we krwi, zwiększone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło słoneczne oraz inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
często: zaburzenia czynności nerek,
rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek,
bardzo rzadko: skąpomocz/bezmocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
niezbyt często: impotencja,
rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
niezbyt często: znużenie, męczliwość.

Badania dodatkowe:
niezbyt często: zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperkaliemia,
rzadko: zwiększone stężenie bilirubiny, hiponatremia.

4.9 Przedawkowanie

Doniesienia dotyczące przedawkowania są bardzo ograniczone. Po przedawkowaniu najczęściej występują: zmniejszenie ciśnienia tętniczego, wstrząs kardiogenny, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zaburzenia świadomości, lęk i kaszel. Leczenie przedawkowania produktu Ranopril polega na podaniu dożylnym soli fizjologicznej. W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego pacjenta należy położyć na plecach z uniesionymi nogami. Jeżeli to konieczne, należy rozważyć dożylne podanie angiotensyny II i (lub) katecholamin. W zależności od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku, stosuje się środki zapobiegające lub zmniejszające wchłanianie produktu (prowokowane wymioty, płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego i wywołanie biegunki za pomocą siarczanu sodu). Produkt Ranopril można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4.). W razie utrzymującej się bradykardii stosuje się stymulator serca. Należy monitorować podstawowe parametry czynności życiowych, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny
Kod ATC: C09A A03

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Lizynopryl hamuje działanie dwupeptydylokarboksypeptydazy, enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin converting enzyme - ACE), który w osoczu katalizuje reakcję przekształcenia angiotensyny I w angiotensynę II. Angiotensyna II jest czynnym peptydem o silnym działaniu naczyniokurczącym, przez co zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Stymuluje także korę nadnerczy do wydzielania aldosteronu. Zahamowanie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę prowadzi do zmniejszenia stężenia angiotensyny II, a pośrednio

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

także do zmniejszenia stężenia aldosteronu. Działanie to może odpowiadać za zwiększone stężenie potasu w surowicy, obserwowane podczas leczenia inhibitorami ACE.
Jakkolwiek uznaje się, że główne działanie hipotensyjne lizonoprylu polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, to jednak zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu lizonoprylu występuje także u pacjentów z małą aktywnością reninową osocza. Enzym konwertujący angiotensynę jest identyczny z kinazą II, która powoduje degradację bradykininy. Nie wyjaśniono dotychczas, czy działanie lizynoprylu polegające na zwiększeniu stężenia bradykininy, silnego peptydu powodującego rozkurcz naczyń krwionośnych, wpływa na jego działanie terapeutyczne. Może mieć ono znaczenie w zapobieganiu retionopatii i nefropatii cukrzycowej.
Skuteczność lizynoprylu w leczeniu pacjentów z niewydolnością krążenia oceniano w badaniu porównawczym, w którym lizynopryl stosowano w małych (2,5 mg lub 5 mg raz na dobę) lub dużych dawkach (32,5 mg lub 35 mg raz na dobę). Badaniem objęto 3164 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 46 miesięcy.
Wykazano, że lizynopryl stosowany w dużych dawkach spowodował zmniejszenie skojarzonego współczynnika końcowego ryzyka zgonu i hospitalizacji o 12% (p = 0,002) oraz zmniejszenie współczynnika końcowego ryzyka zgonu i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych o 8% (p = 0,036). U pacjentów otrzymujących lizynopryl w dużych dawkach stwierdzono także zmniejszenie całkowitego ryzyka zgonu o 8% (p = 0,128) oraz ryzyka zgonu z przyczyn kardiologicznych o 10% (p = 0,073).
Jak wykazano w analizie *post-hoc*, po zastosowaniu lizynoprylu w dużych dawkach, w porównaniu do małych dawek, uzyskano zmniejszenie o 24% (p=0,002) całkowitej liczby dni hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca. Zaobserwowano, że objawy kliniczne niewydolności serca ustępowały podobnie szybko w każdej z badanych grup, niezależnie od zastosowanej dawki lizynoprylu. Wykazano też, że działania niepożądane związane ze stosowaniem lizynoprylu są podobne, niezależnie od zastosowanych dawek. Obserwowane działania niepożądane to przede wszystkim objawowe niedociśnienie tętnicze oraz zaburzenie czynności nerek. Oba te działania były łatwe do leczenia i tylko w pojedynczych przypadkach powodowały konieczność odstawienia leku. W porównaniu do pacjentów otrzymujących lizynopryl w małych dawkach, u osób otrzymujących duże dawki kaszel występował rzadziej.
W wieloparametrowym badaniu GISSI-3, prowadzonym przez 6 tygodni na grupie 19 394 pacjentów leczonych podczas pierwszych 24 godzin od rozpoznania świeżego zawału mięśnia sercowego, oceniano skuteczność krótkotrwałego leczenia lizynoprylem i (lub) nitrogliceryną stosowanymi w monoterapii lub skojarzeniu w porównaniu z grupą pacjentów nieotrzymujących żadnego z leków. Oceniano przeżywalność w ciągu 6 tygodni leczenia oraz przeżywalność i występowanie zaburzeń czynności serca po 6 miesiącach od zawału serca. Losowo wyodrębniono 4 grupy badawcze: pacjentów leczonych wyłącznie lizynoprylem, wyłącznie nitrogliceryną, leczonych jednocześnie lizynoprylem i nitrogliceryną oraz pacjentów nieleczonych żadnym z tych leków (grupa kontrolna). W grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie lizynopryl stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% w porównaniu z grupą kontrolną (2p = 0,03), ryzyko to dla grupy pacjentów leczonych wyłącznie nitrogliceryną nie uległo statystycznie znamiennej zmianie w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie pacjentów otrzymujących jednocześnie lizynopryl i nitroglicerynę zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 17% w porównaniu z grupą kontrolną (2p=0,02). W kolejnej fazie badania, w obrębie każdej z badanych grup wydzielono podgrupy pacjentów zdefiniowanych jako pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu, obejmujące osoby w podeszłym wieku (>70 lat) oraz kobiety. W stosunku do grupy kontrolnej, u pacjentów z podgrup wysokiego ryzyka także zaobserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie leczonych wyłącznie lizynoprylem lub lizynoprylem z nitrogliceryną. Zmniejszenie ryzyka zgonu stwierdzono w chwili zakończenia leczenia (6 tygodni) oraz po upływie 6 miesięcy od wystąpienia zawału serca. Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, obserwowana u badanych większa częstość

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

niedociśnienia tętniczego oraz zaburzeń czynności nerek w grupach pacjentów otrzymujących lizynopryl była związana z jego podawaniem. Jednak występowanie tych działań niepożądanych nie wpływało na zwiększenie śmiertelności leczonych pacjentów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl należy do grupy inhibitorów ACE przeznaczonych do podawania doustnego, niezawierających grup sulfhydrylowych.

Wchłanianie
Stężenie maksymalne w osoczu lizynopryl osiąga po 7 godzinach od podania doustnego, jednakze u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego występuje tendencja nieznacznego wydłużenia czasu koniecznego do osiągnięcia stężenia maksymalnego. Oznaczając ilość substancji czynnej w moczu stwierdzono, że wchłania się średnio 25% podanej doustnie substancji czynnej. Występują jednak znaczne różnice dotyczące wchłaniania między pacjentami, od 6% do 60% w zależności od podanej dawki (5–80 mg). U pacjentów z niewydolnością krążenia bezwzględna biodostępność jest mniejsza o 16%. Pokarm nie zaburza wchłaniania lizynoprylu.

Dystrybucja
Wydaje się, że lizynopryl nie wiąże się z białkami osocza innymi niż krążąca konwertaza angiotensyny (ACE). Badania na szczurach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Wydalanie
Lizynopryl nie jest metabolizowany w ustroju i wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Po zastosowaniu wielokrotnych dawek, efektywny okres półtrwania wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u zdrowych osób wynosi około 50 ml/min. Zmniejszanie stężenia leku w osoczu jest wolniejsze w końcowej fazie eliminacji, co jednak nie wpływa na kumulację substancji czynnej w organizmie. Niezależne od dawki, wydłużenie końcowej fazy eliminacji spowodowane jest najprawdopodobniej wysyceniem zdolności wiązania się lizynoprylu z konwertazą angiotensyny.

Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzona czynność wątroby u pacjentów z marskością powodowała zmniejszone wchłanianie lizynoprylu (o około 30%, jak oceniono w badaniu wydalania leku z moczem), jednak na skutek zmniejszonego klirensu, ekspozycja na lek zwiększyła się o około 50% w porównaniu do osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek
W razie występowania zaburzeń czynności nerek eliminacja lizynoprylu wydalanego przez nerki jest zmniejszona, jednak fakt ten nabiera znaczenia klinicznego dopiero, gdy wartość filtracji kłębuszkowej wynosi mniej niż 30 ml/min. W przypadku zaburzenia czynności nerek w stopniu średnim do umiarkowanego (klirens kreatyniny między 30 a 80 ml/min), wartość AUC zwiększa się średnio tylko o 13%, a w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny między 5 a 30 ml/min) obserwowano 4,5-krotne zwiększenie tego parametru. Lizynopryl można usunąć z krążenia poprzez dializę. Podczas 4 godzin hemodializy uzyskiwano 60% zmniejszenie stężenia substancji czynnej we krwi przy klirensie między 40 a 50 ml/min.

Niewydolność krążenia

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

W porównaniu z osobami zdrowymi, pacjenci z niewydolnością krążenia narażeni są na większą ekspozycję na lizynopryl (zwiększenie wartości AUC o średnio 125%). Stwierdzono jednak u nich, opierając się na badaniach stężenia substancji czynnej w moczu, zmniejszone wchłanianie leku o około 16%.

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku stwierdzono większe niż u młodszych pacjentów stężenie leku w osoczu oraz większą wartość całkowitego pola pod krzywą stężeń (zwiększenie o około 60%).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wszystkie produkty należące do grupy inhibitorów ACE niekorzystnie wpływają na późny rozwój płodu, powodując nawet jego zgon, oraz powstawanie wad wrodzonych, zwłaszcza czaszki. Opisywano także innego typu działania uszkadzające płód, opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego oraz przetrwały przewód tętniczy u noworodków. Jak się przypuszcza, powodem występowania anomalii rozwojowych jest po części bezpośrednie oddziaływanie inhibitorów ACE na płodowy system renina–angiotensyna, a po części – niedokrwienie płodu spowodowane zmniejszonym ciśnieniem tętniczym krwi matki i związanymi z tym zaburzeniami przepływu łożyskowego krwi oraz zmniejszonym dopływem tlenu i substancji odżywczych do płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol, wapnia wodorofosforan bezwodny, skrobia kukurydziana, skrobia kukurydziana żelowana, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony (tabletki 20 mg).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al/PVDC w tekturowym pudełku. Jedno opakowanie zawiera 28 tabletek (4 blistry x 7 tabletek lub 2 blistry x 14 tabletek).

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Ranopril, tabletki 5 mg- Pozwolenie Nr 11329

Ranopril, tabletki 10 mg - Pozwolenie Nr 11331

Ranopril, tabletki 20 mg - Pozwolenie Nr 11330

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

30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 20

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