

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medipril, 1,25 mg, tabletki
Medipril, 2,5 mg, tabletki
Medipril, 5 mg, tabletki
Medipril, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1,25 mg ramiprylu.
Każda tabletkę zawiera 2,5 mg ramiprylu.
Każda tabletkę zawiera 5 mg ramiprylu.
Każda tabletkę zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 12,1 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletkę zawiera 10,8 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletkę zawiera 21,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletkę zawiera 43,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Medipril 1,25 mg tabletki:

Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe o ściętych krawędziach, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "H" i "17" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Medipril 2,5 mg tabletki:

Jasno żółte lub żółte, płaskie, okrągłe o ściętych krawędziach, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "H" i "18" przedzielonych linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletkę może być podzielona na dwie równe dawki.

Medipril 5 mg tabletki:

Jasno różowe, nakrapiane, płaskie, okrągłe o ściętych krawędziach, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "H" i "19" przedzielonych linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletkę może być podzielona na dwie równe dawki.

Medipril 10 mg tabletki:

Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe o ściętych krawędziach, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "H" i "20" przedzielonych linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletkę może być podzielona na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (choroba niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą z przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

- Leczenie chorób nerek:

- Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
- Jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę (patrz punkt 5.1).

– Leczenie objawowej niewydolności serca.

– Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca po rozpoczęciu leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie ramiprylu raz na dobę o tej samej porze.

Ramipryl może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).

Ramipryl należy połykać popijając płynem. Nie kruszyć leku ani żuć.

Medipril 2,5 mg tabletki:

Taka moc nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 1,25 mg

Medipril 5 mg tabletki:

Taka moc nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 2,5 mg

Medipril 10 mg tabletki:

Taka moc nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 5mg

Dorośli

Pacjenci, u których stosuje się leki moczopędne:

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie ramiprylem należy rozpoczynać od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie ramiprylu powinno być ustalane w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Ramipryl może być stosowany w monoterapii lub razem z lekami hipotensyjnymi z innych grup (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5 oraz 5.1).

Dawka początkowa

Ramipryl powinien być wprowadzany do leczenia stopniowo z zalecaną dawką początkową 2,5 mg na dobę.

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczęcie leczenia od dawki 1,25 mg i pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka Medipril wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj dawka jest podawana raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg ramiprylu raz na dobę.

Patrz także powyżej dawkowanie u pacjentów, u których stosuje się leki moczopędne.

Leczenie chorób nerek

U pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U pacjentów chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki ramiprylu należy przeprowadzać co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni a następnie zwiększyć do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Patrz także powyżej: dawkowanie u pacjentów, u których stosuje się leki moczopędne

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę i wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą ramiprylu należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone. Aktualne dostępne dane dla ramiprylu zostały opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.3 i 5.3, jednak nie można ustalić żadnych specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podania

Droga doustna

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie leków zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.5 i 5.1)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za konieczną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

– Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek wywołanego zahamowaniem ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i prowadzić nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zmniejszeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)

- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Są dowody że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, inhibitorów receptora angiotensyny II oraz aliskirenu powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia hipotonii, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie inhibitorów ACE, inhibitorów receptora angiotensyny II oraz aliskirenu nie jest wskazana (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest rozważane jako bezwzględnie konieczne, powinno zostać przeprowadzone pod nadzorem specjalisty oraz należy często kontrolować czynność nerek, poziom elektrolitów oraz ciśnienie krwi.

Inhibitory ACE oraz inhibitory receptora angiotensyny II nie powinny być stosowane jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu Medipril przed odczulaniem.

Monitorowanie elektrolitów: Hiperkaliemia

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, włączając ramipryl. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci z nie kontrolowaną cukrzycą oraz pacjenci przyjmujący sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością, pacjenci z kwasicą metaboliczną. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie elektrolitów: Hiponatremia

Zespół niewłaściwego hormonu antydiuretycznego (SIADH), a następnie hiponatremii obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących ramipryl. Zaleca się, regularne monitorowanie stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia, agranulocytoza

Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia, agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

Produkty działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), np blokery receptora angiotensyny II lub produkty lecznicze zawierające aliskiren

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron-systemu (RAAS) poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związane z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu do stosowania produktów leczniczych działających na układ RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna):

Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżyć ciśnienie krwi (np. azotany, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, nadużywanie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie ramiprylu:

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:

Zwiększone ryzyko zaburzeń hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

Wydalenie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu Medipril. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży

stosowanie inhibitorów ACE należy natychmiast przerwać, a w razie potrzeby należy zastosować alternatywny schemat terapeutyczny.

Dowodzono, że leczenie inhibitorami ACE: antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane, czy nie wystąpi u nich hipotonia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2) ramipryl nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność do koncentracji i reagowania, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zmianie leczenia z innych produktów na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki produktu nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia lub agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi)		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<i>Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania</i>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, zaburzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			zaburzenie słuchu, szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatania, obrzęki obwodowe			

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenie gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności i wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadyczne, stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńiorucho wy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezwykle rzadko).
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńiorucho wy, w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńiorucho	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza - oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy,

		wym może zakończyć się zgonem, świąd, nadmierne pocenie się			łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu było monitorowane podczas dwóch badań klinicznych z udziałem 325 pacjentów, dzieci i młodzieży, w wieku od 2 do 16 lat.

Chociaż charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne, to częstotliwość poniższych działań niepożądanych jest wyższa u dzieci:

- Tachykardia, zatłokany nos i zapalenie błony śluzowej nosa, „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych i „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u dorosłych pacjentów.
- Zapalenie spojówek, „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych i „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych pacjentów.
- Drżenie i pokrzywka, „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u pacjentów pediatrycznych i „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych pacjentów.

Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u pacjentów pediatrycznych nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensinamide). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, preparaty proste
Kod ATC: C09A A05

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia skuteczność monoterapii inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów niebędących rasy czarnej.

Farmakodynamika

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że efekt przeciwnadciśnieniowy utrzymuje się w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu

(obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym, działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie (HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie obniża częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwszorządowe złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główny wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P-value
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N=4645	N=4652		
Pierwszorządowe złożone punkty	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon ze wszystkich przyczyn</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną podgrupę badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego względem placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

W pierwotnej analizie stwierdzono, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada RRR 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$.

Badanie REIN, wielośrodkowe, randomizowane kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepa próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18-70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem >1 i <3

g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (w tej podgrupie badanie zakończono wcześniej ze względu na korzyści w grupie leczonej ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: -0,54 (0,66) wobec -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc; $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było wprowadzane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo wynosiła 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, od 11% do 40%).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z lekiem blokującym receptor angiotensyny II lub aliskirenem

Podczas dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badań ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano stosowanie kombinacji inhibitora ACE z lekiem blokującym receptor angiotensyny II.

ONTARGET było badaniem przeprowadzonym u pacjentów z chorobami układu krążenia i naczyń mózgowych lub cukrzycą typu 2 wraz z dowodami uszkodzenia końcowego narządu w wywiadzie. VA NEPHRON-D było badaniem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały znaczącego korzystnego wpływu na nerki i (lub) incydenty sercowo-naczyniowe i śmiertelność, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii. Biorąc pod uwagę ich podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE i leki blokujące receptor angiotensyny II nie powinny być stosowane jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było badanie zaprojektowane w celu zbadania korzyści dodawania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorami ACE lub lekiem blokującym receptor angiotensyny II u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobami sercowo-naczyniowymi, lub obydwoma. Badanie zakończono wcześniej z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i udar mózgu występowały częściej w grupie aliskirenu niż w grupie placebo jak również działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane będące skutkiem działania leków (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były częściej zgłaszane w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, u 244 dzieci z nadciśnieniem (73% z nadciśnieniem pierwotnym), w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali zarówno małe, średnie jak i duże dawki ramiprylu w celu osiągnięcia stężeń ramiprylatu w osoczu odpowiadających

zakresowi dawek dla dorosłych 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w zależności od masy ciała. Po 4 tygodniach nie osiągnięto końcowego punktu badania, jakim było zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast ramipryl w największej dawce zmniejszył ciśnienie rozkurczowe krwi. Zarówno średnie jak i duże dawki ramiprylu znacząco zmniejszały skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Tego działania nie zaobserwowano w czasie stopniowego zmniejszania dawki ramiprylu w 4-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, u 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (75% z nadciśnieniem pierwotnym), gdzie zaobserwowano niewielki efekt z odbicia zarówno dla ciśnienia skurczowego krwi jak i rozkurczowego, lecz nie był to statystycznie istotny powrót do stanu początkowego dla wszystkich trzech badanych dawek, małej dawki (0,625 mg-2,5 mg), średniej dawki (2,5 mg – 10 mg), dużej dawki (5 mg – 20 mg)) ramiprylu zależnie od masy ciała. U dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazuje liniowej charakterystyki odpowiedzi w zależności od podanej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność czynnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2 do 4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Biotransformacja

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity są wydalane głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcową eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5 do 10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25 do 2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Pojedyncze doustne dawki ramiprylu generują stężenia ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki mniejsze od wykrywalnego poziomu. Jednakże wpływ wielokrotnych dawek nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększonych stężeń ramiprylatu w osoczu, zmniejszających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie

pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią:

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2 do 16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2 do 3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p < 0,01$) i dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększał się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało zwiększenie poziomu ekspozycji większego od maksymalnej zalecanej dawki 10 mg na dobę u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu u szczurów, psów i małp. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg mc./dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0; 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do zaburzenia płodności.

Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieprzemijającego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg mc.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Medipril 1,25 mg tabletki:

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Laktoza jednowodna

Sodu wodorowęglan (E500)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Sodu stearylofumarat

Medipril 2,5 mg tabletki:

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Laktoza jednowodna

Sodu wodorowęglan (E500)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu stearylofumarany

Medipril 5 mg tabletki:

Skrobia żelowana (kukurydziana)
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan (E500)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu stearylofumarany

Medipril 10 mg tabletki:

Skrobia żelowana (kukurydziana)
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan (E500)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

Opakowanie 1000 tabletek dla dawek 1,25 mg i 2,5 mg – okres trwałości: 12 miesięcy po otwarciu butelki HDPE.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik HDPE powinien być szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium.

Biały pojemnik z HDPE z zakrętką z PP.

Wielkość opakowań:

Medipril 1,25 mg tabletki:

Blistry: 20, 28, 30, 50, 90, 98 i 100 tabletek

Butelka HDPE: 30 i 1000 tabletek

Medipril 2,5 mg tabletki:

Blistry: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Butelka HDPE: 30 i 1000 tabletek

Medipril 5 mg tabletki:

Blistry: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Butelka HDPE: 30 i 1000 tabletek

Medipril 10 mg tabletki:

Blistry: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Butelka HDPE: 30 i 1000 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Krčmářovská 223/33
196 00 Praga
Republika Czeska

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

Medipril, 1,25 mg - 22388
Medipril, 2,5 mg - 22389
Medipril, 5 mg - 22390
Medipril, 10 mg - 22391

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

2015-04-07

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO