

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril-Lupin, 1,25 mg, tabletki
Ramipril-Lupin, 2,5 mg, tabletki
Ramipril-Lupin, 5 mg, tabletki
Ramipril-Lupin, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletką Ramipril-Lupin 1,25 mg zawiera 1,25 mg ramiprylu

Każda tabletką Ramipril-Lupin 2,5 mg zawiera 2,5 mg ramiprylu

Każda tabletką Ramipril-Lupin 5 mg zawiera 5 mg ramiprylu

Każda tabletką Ramipril-Lupin 10 mg zawiera 10 mg ramiprylu

Substancje pomocnicze:

Każda tabletką Ramipril-Lupin 1,25 mg zawiera 49,63 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką Ramipril-Lupin 2,5 mg zawiera 47,39 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką Ramipril-Lupin 5 mg zawiera 43,90 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką Ramipril-Lupin 10 mg zawiera 87,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Ramipril-Lupin 1,25 mg tabletki

Tabletka o wydłużonym kształcie, barwy białej lub zbliżonej do białej, z liczbą „1,25” wytłoczoną na jednej stronie i linią podziału na obu stronach tabletki. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Ramipril-Lupin 2,5 mg tabletki

Tabletka o wydłużonym kształcie, barwy jasnopomarańczowej, z liczbą „2,5” wytłoczoną na jednej stronie i linią podziału na obu stronach tabletki. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki

Ramipril-Lupin 5 mg tabletki

Tabletka o kształcie kapsułki, barwy różowej, z liczbą „5” wytłoczoną na jednej stronie i linią podziału na obu stronach tabletki. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki

Tabletka Ramipril-Lupin 10 mg

Tabletka o kształcie kapsułki, barwy różowej, z liczbą „10” wytłoczoną na jednej stronie i linią podziału na obu stronach tabletki. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: Zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów:
 - o Z objawami miażdżycy układu sercowo-naczyniowego (dodatni wywiad w kierunku choroby wieńcowej, udaru mózgu lub choroby naczyń obwodowych) lub
 - o Z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Leczenie choroby nerek
 - o początkowe stadium nefropatii kłębuszkowej cukrzycowej rozpoznanej na podstawie mikroalbuminurii
 - o jawna, cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa objawiająca się makroproteinurią u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
 - o jawna, niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1.)
- Leczenie objawowej niewydolności serca
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału serca u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca. Leczenie należy rozpocząć po upływie co najmniej 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Sposób podawania

Tabletki należy popijać odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Zaleca się przyjmowanie tabletek ramiprylu codziennie o tej samej porze. Ramipryl można przyjmować przed posiłkiem, w trakcie lub po posiłku, ponieważ nie zmienia on biodostępności produktu (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połknąć, popijając płynem. Nie należy kruszyć ani żuć tabletek lub połówek tabletek. W celu podzielenia tabletki na połowy, należy umieścić kciuki obu rąk na linii podziału i przełamać tabletkę.

Dorośli

Pacjenci leczeni diuretykami

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może wystąpić hipotonia; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów, którzy przyjmują leki moczopędne. Należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko hipowolemii i (lub) hiponatremii.

Jeśli to możliwe, należy przerwać podawanie leków moczopędnych na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać leczenia diuretykami, leczenie preparatem ramipryl należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie ramiprylu należy ustalić w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Ramipryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi grupami produktów leczniczych o działaniu hipotensyjnym.

Dawka początkowa

Zaleca się rozpoczęcie leczenia ramiprylem od dawki 2,5 mg na dobę. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) po podaniu dawki początkowej może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. W tej grupie pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 1,25 mg. Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać co 2-4 tygodnie, stopniowo dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dobową dawką ramiprylu wynosi 10 mg. Lek zwykle podaje się raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zaleca się rozpoczęcie leczenia ramiprylem od dawki 2,5 mg raz na dobę.

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po 1-2 tygodniach leczenia zaleca się podwojenie dawki a po dalszych 2-3 tygodniach kolejne zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej ramiprylu (10 mg raz na dobę).

Patrz również punkt: dawkowanie u pacjentów leczonych diuretykami.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po 2 tygodniach zaleca się podwojenie dobowej dawki do 2,5 mg, a po kolejnych 2 tygodniach do 5 mg.

Pacjenci z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po 1-2 tygodniach zaleca się podwojenie dobowej dawki ramiprylu do 5 mg, a po kolejnych 2-3 tygodniach do 10 mg. Dawka docelowa wynosi 10 mg na dobę.

Pacjenci z jawną, niecukrzycową nefropatią kłębuszkową i białkomoczem ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać.

Po upływie 2 tygodni zaleca się podwojenie dobowej dawki do 2,5 mg, a po kolejnych 2 tygodniach do 5 mg.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów w stabilnym stanie, leczonych diuretykami zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę.

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę ramiprylu należy zwiększać, podwajając ją co 1-2 tygodnie do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Zaleca się podawanie leku dwa razy na dobę.

Wtórna prewencja po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym leczenie rozpoczyna się po 48 godzinach od zawału serca od dawki 2,5 mg, dwa razy na dobę przez 3 dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg nie jest dobrze tolerowana, należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez 2 dni, a następnie zwiększyć dawkowanie do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli zwiększenie dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę nie jest możliwe, należy zakończyć leczenie.

Patrz również punkt: pacjenci leczeni diuretykami.

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Należy stopniowo zwiększać dawkę dobową, podwajając ją co 1-3 dni do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości, dobową dawkę podtrzymującą podaje się w dwóch dawkach podzielonych.

Jeśli zwiększenie dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę nie jest możliwe, należy zakończyć leczenie.

Obecnie nie ma wystarczających danych odnośnie leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością serca (IV stopień NYHA) bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. W razie decyzji o leczeniu pacjentów należących do tej grupy, zaleca się rozpoczęcie leczenia ramiprylem w dawce 1,25 mg raz na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawki..

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek należy ustalać w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min nie ma potrzeby modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/dobę), a maksymalna dobową dawkę wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min nie ma potrzeby modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/dobę), a maksymalna dobową dawkę wynosi 5 mg;

- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dobową dawkę 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest w niewielkim stopniu eliminowany drogą dializy; dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dobową dawkę 5 mg; produkt leczniczy należy podać po kilku godzinach od zakończenia hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby leczenie ramiprylem można rozpocząć jedynie pod ścisłą kontrolą lekarską; maksymalna dobową dawkę ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Dawka początkowa powinna być niższa, a zwiększanie dawki wolniejsze ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej do 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży przed ukończeniem 18 roku życia ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub po uprzednim podaniu inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II, AIIIRA).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

U kobiet w ciąży nie należy rozpoczynać leczenia ramiprylem lub innymi inhibitorami ACE ani antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE lub AIIIRA nie będzie konieczna, pacjentki planujące ciążę powinny stosować inne leki hipotensyjne o uznanym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast odstawić leczenie inhibitorami ACE lub IIRA oraz, w razie potrzeby, rozpocząć podawanie alternatywnych leków (patrz punkt 4.3 i 4.6).

o Pacjenci szczególnie zagrożeni wystąpieniem hipotonii

- *Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*
Pacjenci ze znaczną aktywacją układu RAA są zagrożeni ryzykiem nagłego, długotrwałego spadku ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek wskutek hamowania ACE. Ryzyko wystąpienia takiego działania niepożądanego jest szczególnie duże, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub przy pierwszym zwiększeniu dawki. W

następujących przypadkach należy oczekiwać znacznej aktywacji układu RAA i ściśle monitorować stan pacjenta, w tym ciśnienie tętnicze.

- Ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - Niewyrównana zastoinowa niewydolność serca
 - Istotne hemodynamicznie upośledzenie napływu lub odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej)
 - Jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej przy zachowanej czynności drugiej nerki
 - Aktualna lub zagrażająca hipowolemia lub niedobór chlorku sodu (w tym pacjenci leczeni diuretykami)
 - Marskość wątroby i (lub) wodobrzusze
 - Rozległy zabieg chirurgiczny lub znieczulenie ogólne anestetykami wywołującymi hipotonię
- Przed rozpoczęciem leczenia na ogół zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru chlorku sodu, jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy najpierw rozważyć korzyści terapeutyczne i zagrożenia związane z ryzykiem hiperwolemii.

Przejściowa lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- *Nagle niedociśnienie z towarzyszącym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu.*

W początkowej fazie leczenia konieczna jest ścisła kontrola medyczna.

o Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4,2)

Leczenie chirurgiczne

O ile to możliwe, zaleca się przerwanie stosowania inhibitorów ACE (np. ramiprylu) na dzień przed zabiegiem.

Kontrola czynności nerek

Należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem oraz w pierwszych tygodniach leczenia i zwiększania dawki. Szczególnie wnikliwie należy monitorować stan pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Wśród pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić ramipryl i niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne. Zaleca się hospitalizację i obserwację stanu pacjenta przez co najmniej 12-24 godziny, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Wśród pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania.

Prawdopodobieństwo wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych podczas odczulania na jad owadów i inne alergeny wzrasta. Jest to związane z zahamowaniem ACE. . Przed rozpoczęciem odczulania należy rozważyć tymczasowe odstawienie ramiprylu.

Hiperkaliemia

Wśród pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano przypadki hiperkaliemii.

Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, w podeszłym wieku (>70 lat), z niewyrównaną cukrzycą lub stosujących sole potasu, diuretyki oszczędzające potas lub inne substancje aktywne powodujące retencję potasu, a także w przypadku odwodnienia, ostrej niewyrównanej niewydolności serca, kwasicy metabolicznej. Jeśli równoczesne stosowanie wspomnianych wyżej leków zostanie uznane za konieczne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Zgłaszano również przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów, w celu wykrycia leukopenii.. Częstsze badania kontrolne zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina) oraz otrzymujących inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na obraz krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Grupy etniczne

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż białej. Podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów ACE skuteczność hipotensyjna ramiprylu może być mniejsza u osób rasy czarnej niż rasy białej, prawdopodobnie wskutek częstszego występowania nadciśnienia z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano przypadki charakterystycznego suchego, uporczywego kaszlu, który ustępował po odstawieniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany inhibitorem ACE.

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Leku nie powinny stosować pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia lekowe

Metody leczenia pozaustrojowego, w którym krew kontaktuje się z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, np. dializa lub hemofiltracja przy użyciu niektórych (np. poliakrylonitrylowych) błon półprzepuszczalnych do dializy wysokoprzepływowej oraz aferezy LDL z siarczanem dekstranu, zwiększają ryzyko ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy rozważyć stosowanie innych błon dializacyjnych lub zmianę leku przeciwnadciśnieniowego.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna): Może wystąpić hiperkaliemia, a zatem konieczne jest ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje o działaniu hipotensyjnym (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, anestetyki, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna) lub ostre zatrucie alkoholem:

Należy oczekiwać zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz informacje o diuretykach w punkcie 4.2).

Sympatykomimetyki wazopresyjne i inne produkty lecznicze (izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne produkty lecznicze, które mogą zmieniać morfologię krwi

Zwiększenie prawdopodobieństwa odczynów hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie soli litu, prowadząc do nasilenia objawów toksycznych litu. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu we krwi.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

Mogą występować objawy hipoglikemii. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

Należy oczekiwać osłabienia efektu hipotensyjnego ramiprylu. Leczenie skojarzone inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie ramiprylu nie jest zalecane w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po podaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie będzie konieczna, pacjentki planujące ciążę powinny stosować inne leki hipotensyjne o uznanym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży. W razie rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz, w razie potrzeby, zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Dowodzono, że ekspozycja na ACE lub AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje efekty toksyczne u płodów (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). W przypadku ekspozycji na inhibitory ACE w drugim trymestrze ciąży zaleca się kontrolę ultrasonograficzną funkcji nerek i budowy czaszki płodu. Stan noworodków matek, które przyjmowały inhibitory ACE, należy wnikliwie obserwować w kierunku niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Dostępne są jedynie niepełne informacje dotyczące leczenia ramiprylem w okresie laktacji. Dlatego nie zaleca się stosowania ramiprylu u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2) a raczej inne metody o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa podczas laktacji, szczególnie w przypadku wcześniaków lub noworodków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy wskutek zmniejszenia ciśnienia tętniczego) mogą zaburzać zdolność pacjenta do koncentracji i niekorzystnie wpływać na czas reakcji,

zwiększając ryzyko w sytuacjach wymagających koncentracji uwagi (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn).

Może się to zdarzać zwłaszcza na początku leczenia lub w przypadku zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych przez kilka godzin po podaniu pierwszej dawki lub kolejnym zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Do działań niepożądanych ramiprylu zalicza się uporczywy, suchy kaszel i objawy niedociśnienia tętniczego. Do ciężkich działań niepożądanych zalicza się obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenie czynności wątroby lub nerek, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenię lub agranulocytozę.

Częstość występowania działań niepożądanych podzielono na następujące kategorie:

Bardzo często (>1:10), często (od >1:100 do <1:10), niezbyt często (od >1:1 000 do <1:100), rzadko (od >1:10 000 do <1:1 000), bardzo rzadko (<1:10 000), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, trombocytopenia		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

<i>Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwdrożdżowych
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko).
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierną wazodylatację naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie

Należy ściśle monitorować stan pacjenta i prowadzić objawowe, wspomagające leczenie. Zaleca się następujące postępowanie: mechaniczne metody eliminacji substancji toksycznej (płukanie żołądka, podanie środków pochłaniających) oraz przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym przez podanie leków pobudzających receptory alfa1-adrenergiczne lub angiotensynowe II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu eliminowany z krążenia podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny, zwykłe; kod ATC C09AA05.

Mechanizm działania

Ramipryl jest prekursorem aktywnego metabolitu ramiprylatu, który hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, konwertazy angiotensyny, kininaza II) katalizującego w tkankach i osoczu konwersję angiotensyny I do angiotensyny II (aktywnej substancji o działaniu naczynioskurczowym) i rozkład bradykininy (substancji o działaniu wazodylatacyjnym). Zmniejszenie syntezy angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza wydzielanie aldosteronu, ramiprylat hamuje ten proces. Stwierdzono, że odpowiedź hipotensyjna na monoterapię inhibitorem ACE jest na ogół słabsza wśród osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (jest to populacja chorych nadciśnieniem i zazwyczaj niską aktywnością reninową osocza) niż u chorych innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie hipotensyjne:

Po podaniu ramiprylu następuje znaczne zmniejszenie oporu naczyniowego tętnic obwodowych. Na ogół nie obserwuje się istotnych zmian przepływu osocza w nerkach ani filtracji kłębuszkowej. Po podaniu ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia rytmu serca.

U większości przypadków działanie hipotensyjne rozpoczyna się po 1-2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki, a maksymalny efekt występuje po 3-6 godzinach od podania doustnego. Działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki zwykle utrzymuje się przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny występuje po 3-4 tygodniach ciągłego leczenia ramiprylem. Wykazano, że skuteczne działanie hipotensyjne uzyskane podczas długotrwałego leczenia utrzymuje się przez 2 lata. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje gwałtownego zwiększenia ciśnienia (zjawiska z odbicia).

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu w skojarzeniu z konwencjonalnym leczeniem diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi u pacjentów w II-IV klasie czynnościowej niewydolności serca New York Heart Association (NYHA). Leczenie korzystnie wpływało na parametry hemodynamiczne (zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory, zmniejszenie całkowitego oporu naczyń obwodowych, zwiększenie pojemności minutowej i wskaźnika sercowego) oraz hamowało aktywację układu neuroendokrynnego.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego, działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie prewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE) z udziałem ponad 9 200 pacjentów, w którym poza lekami standardowymi podawano również ramipryl. Do badania zakwalifikowano pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie całkowitego cholesterolu, niskie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości bądź palenie tytoniu).

W badaniu wykazano, że ramipryl powodował istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania każdego z głównych punktów końcowych (zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i udar), jak i złożonego głównego punktu końcowego.

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	p
	%	%		
Wszyscy pacjenci	n=4645	n=4652		
Główne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar mózgu	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon niezależnie od przyczyny	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niestabilnej niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania cukrzycy	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE (planowany projekt uzupełniający badanie HOPE) oceniano efekt dołączenia ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (nie wyznaczono górnej granicy wiekowej). U większości uczestników rozpoznano cukrzycę typu II i co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego oraz prawidłowe lub podwyższone ciśnienie tętnicze.

Analiza głównych punktów końcowych badania wykazała, że u 117 (6,5%) pacjentów leczonych ramiprylem i 149 (8,4 %) otrzymujących placebo rozwinęła się jawna klinicznie nefropatia (względne zmniejszenie ryzyka [RRR] 24 %; 95% przedział ufności [3-40], $p = 0,027$).

W wielośrodkowym badaniu REIN prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniano wpływ leczenia ramiprylem na

tempo utraty filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wieku 18-70 lat) i białkomoczem o łagodnym (średni białkomocz dobowy w zakresie 1-3 g) lub znacznym (≥ 3 g) nasileniu w przebiegu przewlekłej nefropatii niezwiązanej z cukrzycą. Przeprowadzono prospektywną stratyfikację obu populacji.

W analizie głównych parametrów badania w grupie z największym białkomoczem (ta grupa leczona ramiprylem została przedwcześnie wycofywana z badania ze względu na osiągnięcie korzyści terapeutycznych) wykazano, że średnia miesięczna szybkość zmniejszania się GFR była mniejsza w grupie leczonej ramiprylem (-0,54 [0,66] ml/min/m.c.) niż w grupie otrzymującej placebo (-0,88 [1,03] ml/min/m.c.; $p=0,038$). Tak więc różnica pomiędzy ocenianymi grupami wyniosła 0,34 ml/min/m.c. (0,03-0,65) w ciągu miesiąca (ok. 4 ml/min/rok w ciągu roku). Złożony dodatkowy punkt końcowy obejmujący podwojenie początkowego stężenia kreatyniny i (lub) wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) wystąpił 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem i 45,5% pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE objęło ponad 2 000 pacjentów z objawami przejściowej lub utrwalonej niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczęto po 3-10 dniach od ostrego zawału serca. Po średnim 15-miesięcznym okresie obserwacji chorobowość wśród pacjentów w grupie leczonej ramiprylem wyniosła 16,9%, a w grupie otrzymującej placebo 22,6%

(bezwzględne zmniejszenie chorobowości o 5,7%, zmniejszenie ryzyka względnego o 27% [11-40 %]).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1 godziny. Na podstawie badań odzysku w moczu stwierdzono, że stopień wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się w istotny sposób pod wpływem po obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Po podaniu doustnym ramiprylu w dawce 2,5 mg i 5 mg dostępność biologiczna aktywnego metabolitu ramiprylatu wynosi 45%.

Ramiprylat jest jedynym aktywnym metabolitem ramiprylu. Maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu występuje po 24 godz. od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny ramiprylatu w osoczu występuje w ciągu około 4 dni stosowania zwykłych dawek podawanych raz na dobę.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego oraz pochodnych glukuronidowych ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity są głównie wydalone przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację z miejsc wiążących enzymu, ramiprylat cechuje się wydłużeniem fazy końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu. W przypadku stałego dawkowania ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin po podaniu dawki 5-10 mg lub dłużej po podaniu mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki nie stwierdzono wykrywalnego stężenia ramiprylu i jego metabolitu w mleku karmiących matek. Efekt dawek wielokrotnych nie jest jednak znany

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu z moczem jest mniejsze u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, a klirens ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dlatego w tej grupie pacjentów stężenie ramiprylatu w osoczu jest większe i zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem funkcji wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby przemiany metaboliczne ramiprylu do ramiprylatu ulegają spowolnieniu a stężenie ramiprylu w osoczu jest zwiększone.

Jednak w tej grupie pacjentów szczytowe stężenie ramiprylatu jest podobne jak u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na gryzoniach i psach nie stwierdzono objawów ostrej toksyczności po doustnym podaniu ramiprylu.

W badaniach długotrwałego dawkowania doustnego na szczurach, psach i małpach stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany obrazu krwi.

Po podaniu dobowych dawek przekraczających 250 mg/kg mc./dobę u psów i małp obserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem jego aktywności farmakodynamicznej.

Stwierdzono dobrą tolerancję i brak niekorzystnych objawów u szczurów, psów i małp otrzymujących odpowiednio dobowe dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg m.c./dobę.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród nie stwierdzono efektów teratogennych u szczurów, królików i małp. Nie obserwowano zaburzeń płodności u samców ani samic szczurów.

Po podaniu ramiprylu samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji w dawce 50 mg/kg mc./dobę lub większej, u potomstwa stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).

W pogłębionych badaniach mutagenności za pomocą kilku modeli badawczych nie stwierdzono działania mutagennego ani genotoksycznego ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ramipril-Lupin 1,25 mg tabletki

Laktoza jednowodna

Kwas mlekowy

Magnezu tlenek, ciężki

Skrobia kukurydziana, żelowana

Sodu stearylofumaratan

Ramipril-Lupin 2,5 mg tabletki

Laktoza jednowodna

Kwas mlekowy
Magnezu tlenek, ciężki
Skrobia kukurydziana, żelowana
Sodu stearylofumarat
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172).

Ramipril-Lupin 5 mg, 10 mg tabletki

Laktoza jednowodna
Kwas mlekowy
Magnezu tlenek, ciężki
Skrobia kukurydziana żelowana
Sodu stearylofumarat
Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/PE/folia aluminiowa

Ramipril-Lupin 1,25/2,5 mg/10 mg tabletki

Blistry Al/PE/Al zawierające 18, 20, 28, 30, 45, 50, 90, 99, 100 tabletek

Ramipril-Lupin 2,5 mg tabletki

Blistry Al/PE/Al zawierające 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99 i 100 tabletek.

Ramipril-Lupin 5 mg

Blistry Al/PE/Al zawierające 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100 tabletek.

Ramipril-Lupin 10 mg tabletki

Blistry Al/PE/Al zawierające 18, 20, 28, 30, 45, 50, 90, 98, 99 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania produktu leczniczego do stosowania>

Brak szczególnych wymagań.

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

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lupin (Europe) Limited
Victoria Court
Bexton Road
Knutsford
Cheshire
WA4 6PJ
Wielka Brytania

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

[Do uzupełnienia na szczepku krajowym]

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

{DD/MM/RRRR}

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}