

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axtil, 2,5 mg, tabletki

Axtil, 5 mg, tabletki

Axtil, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axtil 2,5 mg: każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (158,8 mg) oraz sól (mniej niż 23 mg).

Axtil 5 mg: każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (96,47 mg) oraz sól (mniej niż 23 mg).

Axtil 10 mg: każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (193,2mg) oraz sól (mniej niż 23 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Axtil 2,5 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy żółtej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R2.

Axtil 5 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy różowej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R3.

Axtil 10 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy barwy białej do białawej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie schorzeń nerek.
 - Cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa w początkowej fazie rozpoznana na podstawie mikroalbuminurii.

- Rozwinięta cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1).
 - Rozwinięta niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu co najmniej 3 g na dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
 - Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności związanej z fazą ostrą zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca; rozpoczęcie stosowania > 48 godzin po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku braku odpowiednich dawek produktu Axtil, inne produkty zawierające ramipril jako substancję czynną mogą być stosowane.

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi:

Po rozpoczęciu stosowania leku Axtil może wystąpić niedociśnienie tętnicze; możliwość wystąpienia takiego stanu jest większa u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki moczopędne. Należy w związku z tym zachować ostrożność, ponieważ pacjenci mogą być odwodnieni i/lub mogą mieć niedobór soli mineralnych.

Jeśli to możliwe, lek moczopędny należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania leku Axtil (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, w przypadku, gdy nie odstawiono leku moczopędnego, stosowanie leku Axtil należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynności nerek i stężenia potasu w surowicy. W okresie późniejszym dawkowanie leku Axtil należy zmodyfikować dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić w sposób indywidualny zgodnie z charakterystyką pacjenta (patrz punkt 4.4) i wysokością ciśnienia tętniczego.

Axtil można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku Axtil powinno następować stopniowo.

U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron po podaniu dawki początkowej może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. W takim przypadku pacjentom zaleca się podanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg, zaś rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w odstępie dwóch do czterech tygodni, dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka leku Axtil wynosi 10 mg na dobę. Dawka jest zazwyczaj podawana raz dziennie.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Axtil wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg produktu leczniczego Axtil raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie schorzeń nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie.

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

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

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg leku Axtil raz dziennie.

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki dobowej do 5 mg leku Axtil po jednym lub dwóch tygodniach, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobowa wynosi 10 mg.

Pacjenci z niecukrzycową nefropatią kłębuszkową i makroproteinurią ≥ 3 g na dobę

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie.

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Leczenie objawowej niewydolności serca

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

Dawkę leku Axtil należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zaleca się podawanie leku dwa razy na dobę.

Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym; wynosi ona 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana, należy zastosować dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni, a następnie zwiększyć dawkę do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także informacje dotyczące dawkowania u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi (powyżej).

Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

Dawkę dobową następnie zwiększa się, podwajając ją w odstępach jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Dawkę podtrzymującą należy podzielić na 2 dawki dobowe, jeśli jest to możliwe.

Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal brak dostatecznych informacji dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) zastoinową niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. Jeśli podejmie się decyzję o leczeniu takich pacjentów, zaleca się zacząć leczenie od dawki 1,25 mg raz na dobę, zachowując szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dawka dobowa u pacjentów z niewydolnością nerek zależy od klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny jest większy lub równy 60 ml/min, modyfikacja dawki początkowej (2,5 mg na dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobowa to 10 mg,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, modyfikacja dawki początkowej (2,5 mg na dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobowa to 5 mg,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, zaś maksymalna dawka dobowa to 5 mg,
- pacjenci z nadciśnieniem poddawani hemodializie: ramipryl w niewielkim stopniu ulega dializowaniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, zaś maksymalna dawka dobowa to 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stosowanie leku Axtil można rozpoczynać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza, zaś maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg leku Axtil.

Osoby w podeszłym wieku

Dawka początkowa leku powinna być niższa, zaś zwiększanie jej powinno być wolniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć podanie zmniejszonej dawki początkowej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu u dzieci nie została jeszcze ustalona.

Dostępne obecnie dane dla ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże konkretne zalecenia w sprawie dawkowania nie mogą być ustalone.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby Axtil był przyjmowany każdego dnia o tej samej porze. Axtil można stosować przed, w trakcie lub po posiłkach, ponieważ spożywanie pokarmu nie zmienia jego dostępności biologicznej (patrz punkt 5.2). Lek Axtil należy połykać, popijając płynem.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne inhibitory ACE (konwertazy angiotensyny).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Axtil wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub skutek wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczości krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno podawać ramiprylu pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Axtil z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Podawania inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRA) nie należy rozpoczynać w okresie ciąży. Jeśli podawanie inhibitorów ACE zostanie uznane za niezbędne, pacjentkom planującym zajście w ciążę, należy podawać inne leki przeciwnadciśnieniowe, których profil bezpieczeństwa pozwala na podawanie w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast odstawić inhibitory ACE/AIIRA i w razie konieczności rozpocząć inne stosowne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia tętniczego

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*
Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ostry, znaczący spadek ciśnienia tętniczego i obniżenie czynności nerek wskutek hamowania ACE, szczególnie, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

U niżej wymienionych pacjentów należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i poddać nadzorowi lekarskiemu, w tym obserwacji ciśnienia tętniczego:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z istotnym hemodynamicznie zaburzeniami napływu i odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej przy drugiej czynnej nerce,
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjenci leczeni lekami moczopędnymi),
- pacjentów z marskością wątroby i/lub wodobrzuszem,

- pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami wywołującymi niedociśnienie tętnicze.

Zaleca się zazwyczaj skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (u pacjentów z niewydolnością serca należy jednak rozważyć zasadność takiego postępowania korygującego względem ryzyka hiperwolemii).

- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci narażeni na ryzyko niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarza.
- *Pacjenci w wieku podeszłym*
Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Zaleca się, aby przerwać stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, jeśli to możliwe, na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrola czynności nerek

Przed leczeniem oraz w jego trakcie należy kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę, w szczególności w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Szczególnie ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Występuje ryzyko upośledzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym ramipryl, stwierdzano obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić Axtil.

Należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, obserwować pacjenta, przez conajmniej 12 do 24 godzin i wypisać do domu dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym Axtil, stwierdzano obrzęk naczynioruchowy jelit. (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Axtil. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Axtil wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku hamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Należy rozważyć czasowe odstawienie leku Axtil przed odczulaniem.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Neutropenia i agranulocytoza

Rzadko stwierdzano neutropenię i agranulocytozę, a także trombocytopenię i niedokrwistość, podobnie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę białych krwinek, aby wykryć ewentualnie występującą leukopenię. Kontrola powinna być częstsza w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą naczyń (np. toczeń rumieniowaty i twardzina) oraz podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny w populacji osób rasy czarnej.

Kaszel

W czasie stosowania inhibitorów ACE stwierdzano kaszel. Kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zakończeniu leczenia. W ramach rozpoznania różnicowego kaszlu należy rozważyć możliwość występowania kaszlu wywołanego inhibitorem ACE.

Zawartość laktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane połączenia

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego:

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczości krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi, takie jak dializa i hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu wskutek zwiększonego zagrożenia ciężkimi reakcjami rzekomoanafilaktycznymi (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest niezbędne, należy uwzględnić możliwość zastosowania innego rodzaju błony dializacyjnej lub środka przeciwnadciśnieniowego innej klasy.

Środki ostrożności przy stosowaniu

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas: Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Racekadotryl, inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyna: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4) Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Środki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) oraz inne substancje, które mogą obniżyć ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, spożywanie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą powodować zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leku Axtil: zaleca się stałą kontrolę ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, środki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, leki cytostatyczne i inne substancje mogące zmieniać liczbę krwinek: zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może zwiększyć toksyczność litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się stałą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz kwas acetylosalicylowy: należy oczekiwać zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego leku Axtil. Ponadto, jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek oraz wzrostu stężenia potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Axtil nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu 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 powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat terapeutyczny.

Leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów 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 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 w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego podawania; preferowane są inne leki, których profil bezpieczeństwa podczas karmienia piersią jest lepiej określony, w szczególności w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy hipotensji, takie jak zawroty głowy) mogą zmniejszać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, dlatego stanowią zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności mają szczególne znaczenie (np. przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn).

Może to wystąpić szczególnie na początku leczenia lub w przypadku zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez kilka godzin po zażyciu pierwszej dawki leku lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości kolejne działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającej się ciężkości.

	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Bardzo rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</i>		Eozynofilia	Obniżona liczba białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), obniżona liczba czerwonych krwinek, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżona liczba płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, wzrost stężenia przeciwciał przeciwnuklearnych
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, obniżenie łaknienia			Obniżone stężenie sodu we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, niepokój, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym	Stany splątania		Zaburzenia uwagi

		senność			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy (o podłożu błędnikowym), utrata odczuwania smaku, zaburzone odczuwanie smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno-przemijający udar niedokrwienno-przemijający, zaburzenie czynności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, omamy węchowce
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, na przykład niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Pogorszenie słuchu, szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie ortostatyczne, obniżone ciśnienie tętnicze, omdlenia	Zaczerwienienie	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Zespół Raynauda
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym astma, obrzęk błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie jelit, zaburzenia trawienia,	Zapalenie trzustki (stwierdzano	Zapalenie języka		Afty w jamie ustnej

	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	bardzo rzadkie przypadki zgonów po zastosowaniu inhibitorów ACE), podwyższona aktywność enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńiorucho wy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie śluzówki żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub wzrost bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie komórek wątroby		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (w bardzo rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńiorucho wy, w bardzo rzadkich przypadkach niedrożność dróg oddechowych wskutek obrzęku naczyńiorucho wego może prowadzić do zgonu, świąd, nadmierna potliwość	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	Reakcje nadwrażliwość	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycowe zapalenie skóry, pęcherzowe lub liszajcowe, aftowe zapalenie jamy

					ustnej, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	kurcze mięśni, bóle mięśni	Bóle stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, zwiększenie wcześniej występującego białkomoczu, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bóle w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Oslabienie		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i nastolatków, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są podobne jak w przypadku osób dorosłych, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych jest większa u dzieci:

- Częstoskurcz, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa występują „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych oraz „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występuje „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występują „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów pediatrycznych oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów pediatrycznych nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

faks: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i wstrząsem), bradykardię, zaburzenia stężenia elektrolitów i niewydolność nerek. Pacjenta należy objąć dokładną obserwacją, zaś leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych sposobów postępowania należą odtruwanie pierwotne (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz środki przywracające równowagę hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa 1 adrenergicznych lub podawanie angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czyli aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, proste, kod ATC: C 09 AA 05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czyli aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II – aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne, a także rozkład bradykininy – aktywnej substancji rozszerzającej naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była mniejsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym – jest to populacja osób z nadciśnieniem i zazwyczaj niską aktywnością reniny – niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne obniżenie obwodowego oporu tętniczego. Zasadniczo nie występują większe zmiany przepływu osocza przez nerki i szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej bez wyrównawczego wzrostu częstości akcji serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego dawki pojedynczej występuje po 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Maksymalne działanie dawki pojedynczej występuje zazwyczaj po 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku dłuższego stosowania ramiprylu uwidacznia się zazwyczaj po 3 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przy długotrwałym leczeniu, trwającym 2 lata.

Nagle odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nasilonego wzrostu ciśnienia tętniczego (zjawiska odbicia).

Niewydolność serca

Oprócz typowego leczenia polegającego na podawaniu leków moczopędnych i ewentualnie glikozydów nasercowych, wykazano, że ramipryl jest skuteczny u pacjentów, w klasie czynnościowej II do IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Lek miał korzystne działanie na hemodynamikę serca (obniżenie ciśnienia napełniania komory lewej i prawej, obniżenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększona pojemność minutowa serca i poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejsza ponadto aktywność neuroendokrynologiczną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa i (lub) działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych 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, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, pojedynczo i łącznie (pierwotne punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość współczynnika p
	%	%		
Wszyscy pacjenci	n=4,645	N=4,652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
Zawał mięśnia sercowego z	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
z przyczyn sercowo-naczyniowych	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
Udar	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	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 niewydolności serca	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Powikłania związane z cukrzycą	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną analizę badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego wobec 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 względnej redukcji ryzyka RRR 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$.

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą 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– do 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 (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość zmniejszenia GFR na miesiąc była mniejsza u pacjentów 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 otrzymującej placebo ($p = 0,02$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego

Badaniem AIRE objęto ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub utrzymującymi się objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Podawanie ramiprylu rozpoczęto 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po upływie średniego okresu obserwacji wynoszącego 15 miesięcy, śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, zaś w grupie placebo 22,6%. Oznacza to zmniejszenie śmiertelności bezwzględnej o 5,7% oraz obniżenie ryzyka względnego o 27% (95% CI [11-40%]).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego) w wieku 6-16 lat pacjenci otrzymywali niską, średnią lub wysoką dawkę ramiprylu w celu uzyskania osoczowego stężenia ramiprylalu odpowiadającego zakresowi dawek dla pacjentów dorosłych, wynoszących 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, obliczonych na podstawie masy ciała. Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny w zakresie punktu końcowego badania w postaci obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego, gdy podawany był w najwyższej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i wysokiej dawki ramiprylu stwierdzono znaczącą redukcję skurczowego i rozkurczowego BP u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Tego efektu nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia leku, z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat (75% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), gdzie zarówno w zakresie rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego odnotowano niewielki ponowny wzrost, ale nie istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: niskiej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) i wysokiej (5 mg – 20 mg), obliczonych na podstawie masy ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności odpowiedzi na leczenie od dawki w badanej populacji pediatrycznej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Ramipryl po podaniu doustnym szybko wchłania się z układu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu występuje w ciągu jednej godziny. W oparciu o odzysk z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%, przy czym spożycie posiłku nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Dostępność biologiczna aktywnego metabolitu ramiprylalu po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne stężenie w osoczu ramiprylalu – jedyne aktywnego metabolitu ramiprylalu – występuje 2-4 godzin po podaniu ramiprylu. Stężenie ramiprylalu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu występuje zazwyczaj około czwartego dnia leczenia.

Dystrybucja

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylalu wiąże się z białkami surowicy.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylalu oraz estru diketopiperazy, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylalu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Spadek stężenia ramiprylatu w osoczu przebiega wieloetapowo. Wskutek silnego, ulegającego nasyceniu wiązania ACE i powolnej dysocjacji od enzymu, faza końcowa eliminacji jest wydłużona przy bardzo niskim stężeniu ramiprylatu w osoczu.

Po podaniu wielokrotnym dawek ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania stężenia ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg tj. dłużej dla niższych dawek tj. 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalenie ramiprylatu przez nerki zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zaś klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ramiprylatu w osoczu, które obniża się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby metabolizm ramiprylu opóźnia się wskutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, zaś stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów zwiększa się. Maksymalne stężenie ramiprylatu u tych pacjentów nie zmienia się jednak w porównaniu z pacjentami, u których czynność wątroby jest prawidłowa.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg ramiprylu nie wykryto go ani jego metabolitów w mleku kobiecym. Jednak wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym krwi, w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek wynoszących od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Szczytowe stężenie ramiprylatu w osoczu występowało w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu wysoce korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), jak również dawki ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z rosnącym wiekiem dzieci w każdej grupie dawkowania.

Stosowanie dawki wynoszącej 0,05 mg/kg u dzieci pozwalało osiągnąć poziom ekspozycji porównywalny ze stopniem ekspozycji u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Stosowanie dawki wynoszącej 0,2 mg/kg u dzieci pozwalało uzyskać poziom ekspozycji wyższy niż po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg na dobę u osób dorosłych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono, że podawanie doustne ramiprylu nie powoduje toksyczności ostrej u gryzoni i psów.

Na szczurach, psach i małpach przeprowadzono badania obejmujące długotrwałe podawanie doustne.

U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp po podaniu dawek dobowych 250 mg/kg/d stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/d bez szkodliwych objawów.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych właściwości teratogennych. U samców i samic szczurów nie stwierdzono zmniejszenia płodności.

Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie płodowym i w czasie karmienia doprowadziło do nieodwracalnych uszkodzeń nerek (rozszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych 50 mg/kg masy ciała lub wyższych.

Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

Obszerne badania mutagenności z zastosowaniem szeregu układów testowych nie dały żadnych dowodów na właściwości mutagenne lub genotoksyczne ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia żelowana kukurydziana

Sodu stearylofumarat

Żelaza tlenek żółty tylko dla tabletek 2,5 mg i 5 mg (E 172)

Żelaza tlenek czerwony tylko dla tabletek 10 mg (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/Aluminium) pakowane w tekturowe pudełka.

Wielkość opakowań: 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Axtil, 2,5 mg, tabletki: pozwolenie nr 11805

Axtil, 5 mg, tabletki: pozwolenie nr 11806

Axtil, 10 mg, tabletki: pozwolenie nr 11807

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 sierpień 2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 styczeń 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.11.2020