

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramiprilum 123ratio, 2,5 mg, tabletki
Ramiprilum 123ratio, 5 mg, tabletki
Ramiprilum 123ratio, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ramiprilum 123ratio, 2,5 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 158,8 mg laktozy jednowodnej.
Ramiprilum 123ratio, 5 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 96,47 mg laktozy jednowodnej.
Ramiprilum 123ratio, 10 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 193,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

2,5 mg

Żółte, niepowlekane płaskie tabletki o kształcie kapsułki, 10,0 x 5,0 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i na bokach tabletki oraz wytłoczeniem „R2”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

5 mg

Różowe, niepowlekane płaskie tabletki o kształcie kapsułki, 8,8 x 4,4 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i na bokach tabletki oraz wytłoczeniem „R3”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg

Białe do prawie białych, niepowlekane płaskie tabletki o kształcie kapsułki, 11,0 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i na bokach tabletki oraz wytłoczeniem „R4”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar, albo choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą, i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

- Leczenie choroby nerek:
 - rozpoczynającej się cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie obecności mikroalbuminurii,
 - jawnej cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie makroproteinurii u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1),
 - jawnej niecukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna po ostrym zawałe serca: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może wystąpić niedociśnienie; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów przyjmujących równocześnie leki moczopędne. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u pacjentów tych może występować zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego i (lub) niedobór soli. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem należy odstawić 2-3 dni wcześniej lek moczopędny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie odstawiono leku moczopędnego, leczenie ramiprylem należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Kolejne dawki ramiprylu należy dostosować do docelowego ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy dostosować do profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i ciśnienia tętniczego.

Ramipryl może być stosowany osobno lub w skojarzeniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

Leczenie ramiprylem należy rozpoczynać stopniowo od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg na dobę.

Pacjenci z silnie podwyższoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron mogą odczuwać nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi po przyjęciu dawki początkowej produktu leczniczego. W tej grupie pacjentów leczenie należy rozpocząć pod kontrolą medyczną od zalecanej dawki początkowej 1,25 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwoić w odstępach 2-4 tygodniowych w celu stopniowego osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj dawka jest podawana raz na dobę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwojenie dawki produktu po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, następnie po dalszych dwóch lub trzech tygodniach dawkę należy zwiększyć do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg ramiprylu raz na dobę.

Patrz również powyżej: dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach leczenia.

Pacjenci z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po 1-2 tygodniach, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową to 10 mg.

Pacjenci z niecukrzycową nefropatią stwierdzoną na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa:

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji pacjenta na substancję czynną, dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach leczenia.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów ustabilizowanych przyjmujących leki moczopędne zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę.

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Ramipryl należy zwiększać podwajając dawkę co 1-2 tygodnie aż do maksymalnej dawki dobowej równej 10 mg. Zaleca się podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Profilaktyka wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego i z objawami niewydolności serca

Dawka początkowa

Po 48 godzinach od przebytego zawału mięśnia sercowego u pacjenta, który jest stabilny pod kątem klinicznym i hemodynamicznym, dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana przez pacjenta, należy podawać produkt leczniczy

w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki 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 również powyżej: dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawka dobową jest stopniowo zwiększana poprzez podwojenie dawki w odstępach 1-3 dniowych aż do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli to możliwe należy podzielić dawkę podtrzymującą na dwie dawki na dobę. Jeżeli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal brak jest dostatecznych informacji dotyczących leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością serca (IV klasa NYHA) bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu tego rodzaju pacjentów, zaleca się rozpocząć podawanie produktu leczniczego od dawki 1,25 mg jeden raz na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności przy zwiększaniu dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawkę dobową należy ustalić w oparciu o klirens kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny jest ≥ 60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u pacjentów z nadciśnieniem poddawanych hemodializie, ramipryl jest w niewielkim stopniu dializowany; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby leczenie ramiprylem należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem medycznym, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawki powinno następować wolniej ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej do 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramiprylu u dzieci nie zostało jeszcze ustalone. Obecnie dostępne dane dla ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3 ale brak konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecane jest przyjmowanie ramiprylu codziennie o tej samej porze. Pokarm nie wpływa na biodostępność ramiprylu, z tego względu tabletki można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy należy połykać popijając płynem. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny inhibitor ACE (enzym konwertujący angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub będący skutkiem poprzedniej terapii inhibitorem ACE lub AIIRAs).
- Terapie oparte na krążeniu pozaustrojowym, w których krew narażona jest na kontakt z ujemnie naładowanymi powierzchniami (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie w jedynej nerce.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramiprilum 123ratio 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

Specjalne grupy pacjentów

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie nadciśnienia tętniczego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE/AIIRAs i w razie potrzeby, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci szczególnie narażeni na wystąpienie niedociśnienia*

- *Pacjenci ze znacznie podwyższoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron*

U pacjentów ze znacznie podwyższoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko nagłego i znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek w następstwie zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny. Dotyczy to szczególnie sytuacji, kiedy inhibitor ACE albo jednocześnie stosowany lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub po raz pierwszy w podwyższonej dawce.

Zwiększonej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron należy się spodziewać u następujących pacjentów (należy im zapewnić opiekę medyczną, w tym kontrolę ciśnienia tętniczego krwi):

- pacjenci z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjenci ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjenci z hemodynamicznie istotnym zwężeniem drogi napływu i odpływu krwi z lewej komory serca (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjenci z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjenci z istniejącym niedoborem płynów lub soli, lub pacjenci, u których stan taki może się rozwinąć (w tym pacjenci przyjmujący leki moczopędne),
- pacjenci z marskością wątroby i (lub) puchliną brzuszną,
- pacjenci poddawani rozległym zabiegom chirurgicznym lub w czasie znieczulenia środkami o działaniu hipotensyjnym.

Z zasady przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć korzyści podawania płynów w stosunku do ryzyka przewodnienia).

- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po przebytych zawale mięśnia sercowego*

- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia
Leczenie należy rozpocząć pod szczególnym nadzorem medycznym.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

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.

Zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe zaleca się przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny takimi jak ramipryl, jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Kontrola czynności nerek

Czynność nerek należy kontrolować przed rozpoczęciem i w trakcie terapii, a dawkę produktu leczniczego dostosowywać, szczególnie w początkowych tygodniach leczenia. Wyjątkowo dokładna kontrola jest wymagana w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko pogorszenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po transplantacji nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

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

Ryzyko jego wystąpienia może wzrastać u pacjentów jednocześnie stosujących produkty takie jak inhibitory kinazy u ssaków mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyny. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy natychmiast podjąć leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). Objawy u tych pacjentów obejmowały ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i ciężkość reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta przy stosowaniu inhibitorów ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia ramiprylem.

Hiperkaliemia

W czasie leczenia inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, u części pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii w czasie terapii inhibitorami ACE zalicza się chorych z niewydolnością nerek, pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat), chorych z niekontrolowaną cukrzycą i pacjentów zażywających substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas lub inne leki mogące zwiększać stężenie potasu w

surowicy, jak również pacjentów odwodnionych, z ostrą dekompenacją serca lub kwasicią metaboliczną. Jeśli skojarzone stosowanie powyższych substancji razem z inhibitorami ACE jest konieczne, zaleca się wówczas stałą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia lub agranulocytoza

Podczas leczenia inhibitorami ACE rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość. Zgłaszano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów w celu umożliwienia wykrycia możliwej leukopenii. Częstsza kontrola zalecana jest w początkowej fazie leczenia oraz w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą kolagenową chorobą naczyń (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina skóry) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice rasowe

Inhibitory ACE częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie do innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u przedstawicieli innych ras, co jest prawdopodobnie spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE u pacjentów opisywano występowanie charakterystycznego suchego i uporczywego kaszlu, ustępującego po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany terapią inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Ramiprilum 123ratio zawiera laktozę jednowodną.

Nie należy podawać tego produktu pacjentom z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia przeciwwskazane

Terapie oparte na krążeniu pozaustrojowym prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami takie, jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem błon wysokoprzepływowch (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli tego typu leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne produkty zwiększające stężenie potasu w surowicy (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus, cyklosporyna): ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, konieczna jest ścisła kontrola stężenia potasu w surowicy.

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 przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) oraz inne, które mogą mieć działanie hipotensyjne (np. nitraty, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, nadmierne spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):

należy spodziewać się nasilenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 - leki moczopędne).

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym oraz inne leki (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabić działanie hipotensyjne ramiprylu:
zalecana jest kontrola ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne leki mogące wpływać na morfologię krwi:
zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może prowadzić do nasilenia jego toksycznego działania. Dlatego też należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

możliwość wystąpienia reakcji hipoglikemicznych. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

stosowanie NPLZ może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu. Ponadto jednoczesne przyjmowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować większe ryzyko zaburzenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Trimetoprym oraz jego stałe połączenia z sulfametoksazolem (co-trimoxazol):

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i trimetoprymu oraz stałego połączenia trimetoprymu z sulfametoksazolem(co-trimoxazol) zwiększa częstotliwość występowania hiperkaliemii.

Inhibitory kinazy mTOR lub inhibitory peptydazy dipeptydylowej- 4 (DPP- 4):

Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego jest możliwe u pacjentów jednocześnie stosujących produkty takie jak inhibitory mTOR(np. temsirolimus, ewerolimus, sirolimus) lub wildagliptynę. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania ramiprylu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Epidemiologiczne dane dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie doprowadziły do jednoznacznego wniosku; mimo to, nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie nadciśnienia tętniczego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywną terapię.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE/antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje uszkodzenie płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i działa toksycznie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, wskazana jest ultrasonograficzna ocena czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia, oligurii i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych na temat stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2) nie zaleca się stosowania ramiprylu u kobiet karmiących piersią. Należy zastosować inne leki o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub dziecka urodzonego przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy zmniejszonego ciśnienia tętniczego takie, jak zawroty głowy) mogą obniżać zdolność koncentracji i reagowania, a tym samym stanowią ryzyko w sytuacjach, gdzie zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn).

Ma to miejsce w szczególności w początkowej fazie leczenia lub podczas zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Po przyjęciu pierwszej dawki lub po kolejnych zwiększeniach dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez kilkanaście godzin.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem. Poważne działania niepożądane uwzględniają: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ostre reakcje skórne i neutropenię/agranulocytozę.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość 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	Nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość		Zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, obecność przeciwciał przeciw-

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					jądrowych
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Anoreksja, zmniejszenie apetytu			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, niepokój, nerwowość, pobudliwość ruchowa, zaburzenia snu, w tym bezsenność	Stan splątania		Zaburzenia koncentracji
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenie odczuwania smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający epizod niedokrwienno, upośledzona sprawność psychomotoryczna, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Zaburzenia słuchu, szum w uszach		
<i>Zaburzenia serca</i>		Choroba niedokrwienno mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu, kołatanie serca, obrzęk tkanek			

	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		obwodowych			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, zmniejszenie ciśnienia ortostatycznego, omdlenia	Nagłe zaczerwienienie skóry	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Zespół Raynauda
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy, nieżyt nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, ból brzucha, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (bardzo rzadkie przypadki zgonów w wyniku stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelit, ból w górnej części brzucha w tym nieżyt żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny w surowicy	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenia wątrobowo-komórkowe		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki śmiertelne zgłaszane bardzo rzadko)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, szczególnie plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńioruchowy, bardzo rzadko, niedrożność dróg	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy,

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		oddechowych wywołana obrzękiem naczyńioru-chowym prowadzi do zgonu; świąd, obfite pocenie się	od macierzy		pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, zmiany łuszczycopodobne, pęcherzycopodobna lub liszajowa wysypka na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Kurcze mięśni, bóle mięśni	Bóle stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie wydalania moczu, nasilenie istniejącego wcześniej białkomoczu, zwiększenie mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

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

Chociaż rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne jak u dorosłych pacjentów, to częstotliwość następujących działań niepożądanych jest wyższa u dzieci:

- Tachykardia, zatkany 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 $<1/1000$) 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 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie inhibitorów ACE może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem i wstrząsem), bradykardię, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz niewydolność nerek. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą, a leczenie powinno być zarówno objawowe, jak i wspomagające. Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje zastosowanie środków służących eliminacji ramiprylu (płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących) oraz czynności zmierzających do odbudowania stabilności hemodynamicznej takich, jak podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny, proste.
Kod ATC: C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, jest inhibitorem enzymu karboksypeptydazy dipeptydylowej I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II), enzymu, który w osoczu i tkankach katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II - czynną substancję powodującą zwężenie naczyń. Ramiprylat posiada również zdolność hamowania rozpadu bradykininy - substancji powodującej rozszerzenie naczyń krwionośnych. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń obwodowych. Ponieważ angiotensyna II stymuluje również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia odpowiedź na leczenie inhibitorami ACE była niższa u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afrokaraibskiego) z nadciśnieniem (zazwyczaj pacjentów z małą aktywnością reniny) niż u pacjentów innych ras.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu obwodowego naczyń tętniczych. Na ogół nie ma większych zmian w szybkości przepływu nerkowego osocza i przesączaniu kłębkowym. U pacjentów z nadciśnieniem ramipryl zmniejsza ciśnienie tętnicze zarówno w pozycji poziomej, jak i pionowej, bez kompensacyjnego zwiększenia częstotliwości rytmu serca.

U większości pacjentów zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zastosowania pojedynczej dawki zaobserwowano w okresie 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Maksymalny efekt po dawce pojedynczej jest osiągany 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie antyhypertensyjne po dawce pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego w wyniku stałego leczenia ramiprylem osiąga się zazwyczaj po 3-4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się po długotrwałym leczeniu trwającym 2 lata.

Nagle odstawienie ramiprylu nie powoduje gwałtownego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Ramipryl okazał się skuteczny w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca II-IV klasy NYHA, poza tradycyjną terapią lekami moczopędnymi i opcjonalnymi glikozydami nasercowymi. Produkt leczniczy miał korzystne działanie na hemodynamikę serca (zmniejszenie ciśnienia napelniania prawej i lewej komory serca, zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego naczyń tętniczych, zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejszał również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego/ Działanie ochronne na nerki:

W prewencyjnym badaniu kontrolowanym placebo (badanie HOPE), ramipryl podawano dodatkowo do leków rutynowo stosowanych w leczeniu u ponad 9 200 pacjentów. Badanie objęło pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego w następstwie miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (przebyta choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych) lub cukrzyca, ze współistniejącym dodatkowo przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie frakcji HDL cholesterolu, palenie tytoniu). Badanie wykazało, że ramipryl statystycznie znacząco zmniejsza częstość zawału mięśnia sercowego, udaru, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, osobno lub łącznie (złożone pierwszorzędowe punkty końcowe).

Badanie HOPE: podstawowe wyniki

	Ramipril	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p-value
	(%)	(%)		
Wszyscy pacjenci	n = 4,645	n = 4,652		
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70-0,90)</i>	<i><0,001</i>
<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64-0,87)</i>	<i><0,001</i>
<i>Udar</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56-0,84)</i>	<i><0,001</i>
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon z dowolnej przyczyny</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75-0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Konieczność</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77-0,94)</i>	<i>0,002</i>

<i>rewaskularyzacji</i>				
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	<i>b.d.</i>
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania powiązane z cukrzycą</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Badanie MICRO-HOPE, podlegające badaniu HOPE, oceniało wpływ dodania ramiprylu 10 mg do bieżącego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3 577 pacjentów w wieku co najmniej ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku), z których większość miała cukrzycę typu 2 (i przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego), bez nadciśnienia tętniczego lub z nadciśnieniem tętniczym.

Analiza wykazała, że u 117 (6,5%) uczestników badania przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada RRR (redukcja względnego ryzyka) 24% przy 95% CI- przedział ufności [3-40], $p = 0,027$.

Celem badania REIN - wieloośrodkowego badania z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo była ocena wpływu leczenia ramiprylem na zwolnienie tempa utraty przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów z lub bez nadciśnienia (w wieku od 18 do 70 lat) ze stwierdzonym niewielkim (tzn. średnia dobowo utrata białka z moczem > 1 i < 3 g/24 h) lub znacznym białkomoczem (≥ 3 g/24 h) w następstwie przewlekłej niecukrzycowej nefropatii. Następnie dokonano stratyfikacji chorych z obu grup.

Główna analiza pacjentów z najcięższym białkomoczem (warstwa przedwcześnie przerwana ze względu na korzyści osiągnięte w grupie ramiprylu) wykazała, że średnie tempo pogarszania się GFR na miesiąc było niższe w grupie przyjmującej ramipryl niż w grupie placebo; -0,54 (0,66) w porównaniu z -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, $p=0,038$. Zatem różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc, i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie ramiprylu osiągnęła złożony drugorzędowy punkt końcowy podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej choroby nerek (ESRD) (konieczność dializy lub transplantacji nerek) w porównaniu z 45,5% w grupie placebo ($p=0,02$).

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 hiperkalemii, 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.

Profilaktyka wtórna po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przejściowymi/utrzymującymi się objawami klinicznymi niewydolności serca po przebytych zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem zostało rozpoczęte 3 do 10 dni po zawale mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po okresie kontrolnym trwającym średnio 15 miesięcy, śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9% a w grupie placebo - 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie śmiertelności rzędu 5,7% i względne zmniejszenie ryzyka równe 27% (95% przedział ufności [11-40%]).

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 ślełą 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 wchłania się szybko z układu żołądkowo-jelitowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Na podstawie badań z użyciem metabolitów wykrywanych w moczu, stopień absorpcji wynosi co najmniej 56%. Spożycie pokarmu nie ma znaczącego wpływu na wchłanianie ramiprylu. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po podaniu doustnym dawki 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat - jedyny aktywny metabolit ramiprylu - osiąga maksymalne stężenie w osoczu 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Po podaniu ramiprylu raz na dobę w zwykle stosowanych dawkach, stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym ustala się mniej więcej w czwartym dniu leczenia.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami wynosi około 73% dla ramiprylu i około 56% dla ramiprylatu.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazyny ramiprylu, kwasu diketopiperazyny oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wielofazowo. Przy bardzo niskich stężeniach w osoczu obserwowana jest przedłużona faza końcowa wydalania, która jest spowodowana silnym i nasyconym wiązaniem ramiprylatu z ACE i powolnym odłączeniem się od enzymu.

Wartość okresu półtrwania ramiprylatu obliczona po wielokrotnym podaniu dawki 5-10 mg ramiprylu raz na dobę wynosi 13-17 godzin i jest dłuższa dla niższych dawek 1,25-2,5 mg, co wskazuje na zdolność do wysycania się wiązania enzymu z ramiprylatem.

Jedna pojedyncza dawka doustna ramiprylu wytworzyła niewykrywalne stężenie ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki. Wpływ leku po wielokrotnym podaniu dawki nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone, i klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby przekształcenie ramiprylu do ramiprylatu jest opóźnione ze względu na zmniejszoną aktywność esteraz. Jest to przyczyną zwiększenia stężenia ramiprylu w osoczu. Jednakże szczytowe stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie odbiegają od poziomów obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramiprylu był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 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 większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustne podawanie ramiprylu nie miało ostrego wpływu toksycznego na psy i gryzonie.

Badania polegające na długotrwałym podawaniu ramiprylu doustnie zostały przeprowadzone na szczurach, psach i małpach. Zmiany w stężeniu elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi wystąpiły u wszystkich trzech gatunków. Farmakodynamiczne działanie ramiprylu było widoczne w znaczącym powiększeniu się aparatu przykłębuszkowego u psa i małpy po podaniu dawki 250 mg/kg/dobę.

Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe równe, odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę bez żadnych działań niepożądanych.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały działania teratogennego.

Zarówno u samców, jak i u samic szczura nie stwierdzono zaburzeń płodności.

Podawanie ramiprylu samicom szczura w okresie ciąży i laktacji w dawkach 50 mg/kg mc/dobę i większych spowodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

Szeroko zakrojone badania mutagenności przeprowadzone przy użyciu kilku systemów badawczych nie wykazały mutagennego lub genotoksycznego działania ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Sodu wodorowęglan
Sodu stearylofumaran

dotatkowo:

2,5 mg - mieszanina barwiąca *PB-22960, yellow* (laktoza jednowodna, żelaza tlenek żółty (E172)),
5 mg - mieszanina barwiąca *PB-24877, pink* (laktoza jednowodna, żelaza tlenek czerwony (E172),
żelaza tlenek żółty (E172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 50x1 (blister dzielony) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

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

Pozwolenie nr 21209 (2,5 mg)

Pozwolenie nr 21210 (5 mg)

Pozwolenie nr 21211 (10 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24-05-2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

czerwiec 2016 r.