

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piramil 1,25 mg, 1,25 mg, tabletki

Piramil 2,5 mg, 2,5 mg, tabletki

Piramil 5 mg, 5 mg, tabletki

Piramil 10 mg, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piramil 1,25 mg

Każda tabletką zawiera 1,25 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Piramil 2,5 mg

Każda tabletką zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Piramil 5 mg

Każda tabletką zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Piramil 10 mg

Każda tabletką zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Piramil 1,25 mg

Podłużna tabletką (8 x 4 mm), biała lub biaława, z nacięciem po obu stronach.

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Piramil 2,5 mg

Podłużna tabletką (15 x 6,5 mm), nakrapiana, jasnożółta, z nacięciem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Piramil 5 mg

Podłużna tabletką (15 x 6,5 mm), nakrapiana, jasnoróżowa, z nacięciem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Piramil 10 mg

Podłużna tabletką (15 x 6,5 mm), biała lub biaława, z nacięciem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego (z chorobą

- o niedokrwienną serca lub udarem mózgu, lub z chorobą naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- o cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka dla choroby sercowo-naczyniowej (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
 - o początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
 - o jawna cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka dla choroby sercowo-naczyniowej (patrz punkt 5.1)
 - o jawna niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa, w której białkomocz wynosi co najmniej 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po ostrej fazie zawału mięśnia sercowego. Produkt leczniczy należy włączyć do leczenia po upływie 48 godzin od ostrej fazy zawału.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie produktu Piramil codziennie o tej samej porze dnia. Tabletki można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż pokarm nie zmienia biodostępności produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Tabletki należy popijać płynem. Nie wolno ich żuć ani kruszyć.

Dorośli

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia produktem Piramil może wystąpić niedociśnienie tętnicze; jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy zachować ostrożność, gdyż w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia. Jeśli to możliwe, leki moczopędne należy odstawić 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Piramil (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie odstawiono leku moczopędnego, leczenie produktem Piramil należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu Piramil należy ustalać w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy zindywidualizować w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Produkt Piramil może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

Produkt Piramil należy włączać do leczenia stopniowo, z zalecaną dawką początkową 2,5 mg na dobę. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie dawki początkowej 1,25 mg i rozpoczęcie leczenia pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać co 2 do 4 tygodni w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego; maksymalna dozwolona dawka produktu Piramil wynosi 10 mg/dobę. Produkt leczniczy podaje się zwykle raz na dobę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

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

Patrz także wyżej dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

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

U pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

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

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

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

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

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę produktu Piramil należy zwiększać, podwajając ją co jeden do dwóch tygodni, do uzyskania maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

Dawka początkowa u pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli pacjent źle toleruje początkową dawkę 2,5 mg, przez dwa dni należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę, potem zwiększyć ją do 2,5 mg, a następnie do 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także wyżej dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

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

Jeśli to możliwe, dawkę podtrzymującą należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal nie ma dostatecznych danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) bezpośrednio po zawałe mięśnia sercowego. Jeśli podjęta zostanie decyzja o leczeniu pacjentów z tej grupy, zaleca się zastosowanie dawki początkowej 1,25 mg raz na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności podczas każdorazowego zwiększenia dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dobową dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

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

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Piramil wolno rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów bardzo starych i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zmniejszonej dawki początkowej, wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ramiprylu u dzieci. Dostępne obecnie dane dotyczące ramiprylu zostały zamieszczone w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale nie można określić szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób stosowania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub związany z wcześniejszym

- leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy w jedynej czynnej 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 z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym zawierającym sakubtryl z walsartanem. Produktu Piramil nie wolno podawać przed upływem 36 godzin od ostatniej dawki sakubtrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

- *Ciąża*

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE/AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE/AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego*

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko znacznego nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i koniecznie zastosować nadzór medyczny z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym operacjom lub znieczulanych środkami, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca wdrożenie takiego działania trzeba uważnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dowiedziano, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez łączenie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

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

Operacja

Jeśli to możliwe, inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl, należy odstawić na dzień przed operacją.

Kontrolowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem i podczas leczenia należy ocenić czynność nerek oraz dostosowywać dawkę produktu, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko upośledzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po zabiegu przeszczepienia nerki.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem leczniczym zawierającym sakubitryl z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Stosowania sakubitrylu z walsartanem nie należy rozpoczynać przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu Piramil, a stosowania produktu Piramil nie należy rozpoczynać przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddechowymi lub bez nich), patrz punkt 4.5. Należy zachować ostrożność, jeśli rozpoczyna się stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny u pacjentów przyjmujących już inhibitor ACE.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Piramil, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez nich).

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Piramil trzeba przerwać. Należy szybko podjąć działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Może zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się na skutek zahamowania aktywności ACE. Przed zabiegiem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Piramil.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia/stężenie potasu w surowicy

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Piramil, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, gdyż hamują uwalnianie aldosteronu.

Działanie to nie jest zwykle znaczące u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak hiperkaliemia może wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, z takimi zaburzeniami, jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów przyjmujących preparaty potasu (w tym zamienniki soli kuchennej zawierające potas), leki moczopędne oszczędzające potas oraz inne produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu w surowicy, np. trimetoprim lub kotrimoksazol (znany również jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza produkty lecznicze z grupy antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie wymienionych substancji/produktów leczniczych, zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny; zaleca się u nich kontrolowanie stężenia potasu w surowicy oraz czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ang. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) z hiponatremią. U osób w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie, jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa częstość nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE notowano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel suchy, uporczywy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem takich działań niepożądanych, jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zmniejszona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem pewnych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie takich zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych innej klasy.

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem leczniczym zawierającym sakubitryl z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Środki ostrożności

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy, NEP (np. racekadotrylem), inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4, DPP-4 (np. wildagliptyną) może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy rozpocząć z zachowaniem ostrożności.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w surowicy (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus)

Mimo że stężenie potasu w surowicy pozostaje zazwyczaj w zakresie prawidłowym, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą znacząco zwiększyć stężenie potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), gdyż trimetoprim działa jak diuretyk oszczędzający potas, np. amiloryd. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ramiprylu z wymienionymi lekami. Jeśli leczenie skojarzone jest wskazane, należy zachować ostrożność 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.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dla leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki oraz inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu Piramil

Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

Allopyrynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą wpływać na liczbę krwinek

Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Konieczne jest kontrolowanie stężenia litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Należy uwzględnić możliwość osłabienia hipotensyjnego działania produktu Piramil. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie inhibitora ACE/antagonisty receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na niewystarczające dostępne informacje o stosowaniu ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Sytuacje te mają miejsce głównie na początku leczenia oraz po zmianie innych leków na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione

zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość/Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwdziałających
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt,			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Stan splątania		Zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia zdolności psycho-motorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia wzroku, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Zaburzenia słuchu, szum w uszach		
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<i>Zaburzenia układu oddechowego,</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy, przekrwienie			

<i>klatki piersiowej i śródpiersia</i>	oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (opisywano wyjątkowe przypadki zakończone zgonem po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Zapalenie jamy ustnej, afty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby		Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyń naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych na skutek obrzęku naczyń naczynioruchowego może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśni	Ból stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, osłabione libido			Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	Gorączka	Astenia		
---	--	----------	---------	--	--

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu oceniano w trakcie 2 badań klinicznych u 325 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat. Wprawdzie rodzaj i nasilenie działań niepożądanych były podobne do obserwowanych u dorosłych, ale niżej wymienione działania występowały częściej u dzieci:

- tachykardia, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa: u dzieci i młodzieży „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), a u dorosłych „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- zapalenie spojówek: u dzieci i młodzieży „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), a u dorosłych „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- drżenie i pokrzywka: u dzieci i młodzieży „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), a u dorosłych „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjenta należy uważnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Do zalecanych metod należy wstępna detoksykacja (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz postępowanie w celu zachowania stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).

Kod ATC: C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten

katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do aktywnej substancji kurczącej naczynia krwionośne – angiotensyny II, a także rozkład bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działania farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Na ogół nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani przesączania kłębuszkowego.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie to utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (trwającego 2 lata). Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV według NYHA (New York Heart Association), jako uzupełnienie standardowego leczenia diuretykami i opcjonalnie glikozydami naparstnicy. Stwierdzono korzystny wpływ produktu leczniczego na hemodynamikę w sercu (obniżenie ciśnienia napełniania prawej i lewej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa i lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie (badanie HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation study), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii ponad 9200 pacjentów. Do badania włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL lub palenie tytoniu).

Badanie wykazało, że ramipryl znacząco statystycznie zmniejsza częstość zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, samych i łącznie (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE – główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	Wartość p
	%	%		
Wszyscy pacjenci	n=4645	n=4652		
Pierwszorzędowy	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001

złożony punkt końcowy				
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar mózgu	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania cukrzycy	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, będącym uprzednio zdefiniowaną częścią badania HOPE, porównano wpływ dodania ramiprylu w dawce 10 mg do stosowanego schematu leczniczego z działaniem placebo u 3577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Podstawowa analiza wykazała, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i u 149 (8,4%) przyjmujących placebo rozwinęła się jawna nefropatia, co odpowiada wartości RRR (względne zmniejszenie ryzyka) 24%; 95% CI [3-40], p=0,027.

Badanie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych zaplanowano w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na szybkość zmniejszania filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub zwiększonym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 18 do 70 lat) i z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka w moczu >1 i <3 g/dobę) lub ciężkim białkomoczem (≥3 g/dobę) na skutek przewlekłej, niecukrzycowej nefropatii. Obie podgrupy pacjentów poddano stratyfikacji.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, że średnia wartość zmniejszenia GFR na miesiąc była niższa u pacjentów leczonych ramiprylem niż w grupie placebo: -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, p=0,038. Różnica między grupami wynosiła więc 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło złożony drugorzędowy punkt końcowy w postaci podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (konieczność dializy lub przeszczepienia nerki) vs. 45,5% w grupie placebo (p=0,02).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości

farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

W badaniu AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) wzięło udział ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średnio 15-miesięcznym okresie obserwacji umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie placebo 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie umieralności o 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka o 27% (95% CI [11-40%]).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo klinicznym badaniu z podwójnie ślełą próbą uczestniczyło 244 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (73% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). Pacjentom podawano ramipryl w małej, średniej lub dużej dawce, aby uzyskane stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadało stężeniu po podaniu dawek z zakresu stosowanych u dorosłych (na podstawie masy ciała): 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl nie zmniejszał skutecznie skurczowego ciśnienia tętniczego (punkt końcowy badania), ale podawany w największej dawce zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl w średnich oraz dużych dawkach znacząco zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Działania takiego nie obserwowano 4-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i z eskalacją dawki u 218 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat (75% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). W badaniu tym zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe ciśnienie tętnicze wykazywało niewielki (ale nieistotny statystycznie) powrót do wartości wyjściowych po podaniu dawek ramiprylu ze wszystkich trzech badanych zakresów: dawki małej (0,625 mg – 2,5 mg), dawki średniej (2,5 mg – 10 mg) lub dawki dużej (5 mg – 20 mg), na podstawie masy ciała. W badanej populacji pediatrycznej nie stwierdzono liniowej zależności odpowiedzi od dawki ramiprylu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Stopień wchłaniania, określony na podstawie wykrywania w moczu, wynosi co najmniej 56% i nie zmienia go obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu (ramiprylatu) po podaniu doustnym ramiprylu w dawce 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 do 4 godzin od podania ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnany po około czterech dniach leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity wydalone są głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą końcową eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy w dla mniejszych dawek, wynoszących 1,25–2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycalnego wiązania ramiprylatu z enzymem.

Karmienie piersią

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wolniej u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony na skutek zmniejszonej aktywności esteraż wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów jest zwiększone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pediatrycznych pacjentów w wieku od 2 do 16 lat i o masie ciała >10 kg, z nadciśnieniem tętniczym. Po podaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Największe stężenia ramiprylatu w osoczu uzyskiwano w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu w dużym stopniu korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), a także z dawką ($p < 0,001$). W każdej z badanych grup wartość klirensu i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dziecka.

Po podaniu ramiprylu w dawce 0,05 mg/kg mc. ekspozycja u dzieci była porównywalna z ekspozycją u dorosłych po podaniu dawki 5 mg. Podanie dawki ramiprylu 0,2 mg/kg mc. powodowało ekspozycję u dzieci większą niż uzyskana u dorosłych po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 10 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów.

Badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi. Dawki dobowe 250 mg/kg mc./dobę powodowały u psów i małp znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.

Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały (brak szkodliwych działań) dobowe dawki ramiprylu, odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę. U bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu, obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, królików i małp nie wykazano właściwości teratogennych.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów obu płci.

Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura w czasie ciąży i laktacji powodowało u potomstwa nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemu dwutlenek
Glicyny chlorowodorek
Glicerolu dibehenian

Piramil 2,5 mg: żelaza tlenek żółty (E 172)
Piramil 5 mg: żelaza tlenek czerwony (E 172)

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry miękkie Aluminium/LDPE/LDPE/Aluminium lub OPA/Aluminium/PE/PE/Aluminium albo OPA/Aluminium/PVC/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Piramil 1,25 mg: 20, 28, 30, 50, 100, 100x1, 250 tabletek

Piramil 2,5 mg, Piramil 5 mg, Piramil 10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 100x1, 250 tabletek

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piramil 1,25 mg	Pozwolenie nr 11236
Piramil 2,5 mg	Pozwolenie nr 11237
Piramil 5 mg	Pozwolenie nr 11238
Piramil 10 mg	Pozwolenie nr 14750

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.01.2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.09.2019 r.