

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IVIPRIL, 2,5 mg, tabletki
IVIPRIL, 5 mg, tabletki
IVIPRIL, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ivipril, 2,5 mg

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg ramiprylu.
Substancja pomocnicza: 158,8 mg laktozy jednowodnej.

Ivipril, 5 mg

Każda tabletkę zawiera 5 mg ramiprylu.
Substancja pomocnicza: 96,47 mg laktozy jednowodnej.

Ivipril, 10 mg

Każda tabletkę zawiera 10 mg ramiprylu.
Substancja pomocnicza: 193,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Ivipril, 2,5 mg

Żółte, płaskie, niepowlekane tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 10,0 x 5,0 mm, z linią podziału na jednej stronie i ścianach bocznych, oznakowane symbolem R2.
Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Ivipril, 5 mg

Różowe, płaskie, niepowlekane tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,8 x 4,4 mm, z linią podziału na jednej stronie i ścianach bocznych, oznakowane symbolem R3.
Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Ivipril, 10 mg

Białe lub prawie białe, płaskie, niepowlekane tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 11,0 x 5,5 mm, z linią podziału na jednej stronie i ścianach bocznych, oznakowane symbolem R4.
Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa lub udar mózgu, bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie)
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek.
 - Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
 - Jawną cukrzycową nefropatią kłębuszkową rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
 - Jawną niecukrzycową nefropatią kłębuszkową z makroproteinurią ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
 - Leczenie objawowej niewydolności serca.
 - Prewencja wtórna po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca. Leczenie należy rozpocząć po upływie co najmniej 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ivipril codziennie o tej samej porze dnia. Ivipril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Ivipril należy połykać popijając płynem.

Dorośli

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może wystąpić hipotonia; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ ta grupa pacjentów może mieć zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową i (lub) hiponatremię. Jeśli jest to możliwe, lek moczopędny powinien być odstawiony 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

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

Nadciśnienie tętnicze

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

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

Dawka początkowa

Stosowanie produktu leczniczego Ivipril należy rozpoczynać stopniowo, od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg na dobę. Po podaniu dawki początkowej, u pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego. W tej

grupie pacjentów zalecaną dawką początkową jest 1,25 mg; rozpoczynanie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być podwajana w odstępie od dwóch do czterech tygodni, do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu leczniczego Ivipril wynosi 10 mg na dobę. Dawkę podaje się zazwyczaj raz na dobę.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, dawka powinna być zwiększana stopniowo. Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodniach jej zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 10 mg raz na dobę produktu leczniczego Ivipril.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Leczenie choroby nerek

U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, dawka powinna być zwiększana stopniowo. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

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

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, dawka powinna być zwiększana stopniowo. Zalecane jest podwojenie dawki produktu leczniczego Ivipril do 5 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią niecukrzycową, i makroproteinurią ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, dawka powinna być zwiększana stopniowo. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Ivipril należy zwiększać podwajając dawkę co jeden do dwóch tygodni, aż do maksymalnej dawki 10 mg. Zaleca się podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Profilaktyka wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego i niewydolności serca

Dawka początkowa

Po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego u pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie, dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową jest stopniowo zwiększana przez podwojenie dawki w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 5 mg dwa razy na dobę.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Ivipril można rozpocząć tylko pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze i zwiększane wolniej ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów osłabionych, w bardzo podeszłym wieku. Należy rozważyć zastosowanie zmniejszonej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu u dzieci nie zostały ustalone. Aktualne dane dotyczące ramiprylu przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże nie określono zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1 lub jakiegokolwiek inne inhibitory ACE (enzym konwertujący angiotensynę) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub w wyniku wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II AIIIRA).
- Zabiegi pozaustrojowe, w których krew narażona jest na kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ivipril z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRAs) podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana leczenia na alternatywne leczenie hipotensyjne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE i AIIIRAs należy niezwłocznie przerwać i, w razie potrzeby, należy rozpocząć alternatywną formę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*
Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po raz pierwszy w podwyższonej dawce.

Należy spodziewać się zwiększonej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i niezbędny jest nadzór lekarski, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór objętości wewnątrznaczyniowej lub elektrolitów (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub w czasie znieczulenia środkami powodującymi niedociśnienie.

Na ogół zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię lub niedobory elektrolitów (jednakże u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań w związku z ryzykiem przeciążenia objętościowego).

- *Przejęciowa lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu, w przypadku ostrej hipotonii*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarskiego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Jeżeli to możliwe, zaleca się przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Monitorowanie czynności nerek

Przed zastosowaniem ramiprylu należy ocenić czynność nerek i kontrolować ją w trakcie leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po transplantacji nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. renin-angiotensinaldosterone 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.

Obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko to może być większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki takie jak inhibitory kinazy u ssaków mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, produkt leczniczy Ivipril należy odstawić. Należy natychmiast podjąć leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

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

Monitoring poziomu elektrolitów - Hiperkaliemia

Hiperkaliemia była obserwowana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. Do grupy pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku > 70 lat, osoby z niekontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu oraz stany takie jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych leków jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitoring poziomu elektrolitów - Hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH)) a następnie hiponatremii. Zaleca się, aby u pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii regularnie monitorować stężenie sodu w surowicy.

Neutropenia lub agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość, a także zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby białych krwinek w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsza kontrola zalecana jest w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

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

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Zazwyczaj kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel spowodowany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Ivipril zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia leków

Metody leczenia pozaustrojowego prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu są przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli tego typu leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializujących lub leków hipotensyjnych z innej grupy.

Środki ostrożności

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

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

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje mogące zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna)

Należy spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu leczniczego Ivipril.

Zalecana jest kontrola ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące zmieniać morfologię krwi.

Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu

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

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy

Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu leczniczego Ivipril. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz wzrost kaliemii.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-IV:

U pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub vildagliptin może zwiększać się ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

| |
|---|
| Nie zaleca się stosowania leku Ivipril 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 po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie doprowadziły do jednoznacznego wniosku; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE powinno zostać natychmiast przerwane

i, w razie potrzeby, należy rozpocząć alternatywną terapię.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na inhibitory ACE podczas drugiego lub trzeciego trymestru ciąży, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE, powinny być ściśle obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), ramipryl nie jest zalecany. Wskazane jest stosowanie alternatywnego leczenia o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność do koncentracji i reagowania, a tym samym stanowią ryzyko w sytuacjach, gdzie te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn).

Może się to zdarzać zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Po przyjęciu pierwszej dawki lub po kolejnych zwiększeniach dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez kilka godzin.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: 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.

| | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---------------------------------|---------------|---|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| <i>Zaburzenia serca</i> | | Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe | | | |
| <i>Zaburzenia krwi i układu</i> | | Eozynofilia | Zmniejszenie liczby leukocytów | | Niewydolność szpiku kostnego, |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| <i>chłonnego</i> | | | (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi | | pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | Bóle i zawroty głowy | Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku | Drżenie, zaburzenia równowagi | | Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu |
| <i>Zaburzenia oka</i> | | Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie | Zapalenie spojówek | | |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> | | | Zaburzenia słuchu, szumy uszne | | |
| <i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Suchy kaszel z uczuciem łąskotania w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność | Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, obrzęk błony śluzowej nosa | | | |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty | Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń ruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach | Zapalenie języka | | Aftowe zapalenie jamy ustnej |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg</i> | | Zaburzenia czynności nerek, | | | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--------------------------|--|
| <i>moczowych</i> | | w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi | | | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Wysypka, szczególnie grudkowo-plamkowa | Obrzęk naczyńnioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńnioruchowym może zakończyć się zgonem, świąd, nadmierna potliwość | Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza | Nadwrażliwość na światło | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, wysypka pęcherzykowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, łysienie |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i> | Kurcze mięśni, bóle mięśni | Bóle stawów | | | |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | Zwiększenie stężenia potasu we krwi | Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu | | | Zmniejszenie stężenia sodu we krwi |
| <i>Zaburzenia naczyń</i> | Niedociśnienie, zmniejszenie ciśnienia ortostatycznego, omdlenia | Uderzenia gorąca | Zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zapalenie naczyń | | Objaw Raynauda |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie | Gorączka | Astenia | | |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | | | | | Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwwjadrowych |
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i> | | | | | Zespół Schwartz-Barttera (zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny SIADH) |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | | Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej | Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów | | Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytotoxiczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko). |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i> | | Przemijająca impotencja, zmniejszone libido | | | Ginekomastia |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | | Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność | Stan splątania | | Zaburzenia uwagi |

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu był oceniany w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 325 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat. Chociaż nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pod względem rodzaju i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy pacjentami pediatrycznymi, a pacjentami dorosłymi, jednak następujące działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży:

- tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i katar występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów dorosłych;
- zapalenie spojówek występowało często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u pacjentów dorosłych;
- drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u pacjentów dorosłych.

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzanych 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
02-222 Warszawa,
Al. Jerozolimskie 181C
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego i wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: odtruwanie (płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, leki proste, kod ATC C09AA05.

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia - angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zwykle odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest słabsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zazwyczaj populacja z nadciśnieniem tętniczym z niską aktywnością reniny) niż u pacjentów innych ras.

Farmakodynamika

Właściwości hipotensyjne

Ramipryl powoduje znaczne zmniejszenie oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Na ogół nie ma większych zmian w przepływie osocza przez nerki oraz filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego wzrostu częstości rytmu serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego pojedynczej dawki występuje po 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Efekt maksymalny pojedynczej dawki zazwyczaj jest osiągnięty w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku kontynuacji leczenia ramiprylem uwidacznia się zazwyczaj po 3 do 4 tygodni. Wykazano stałość działania hipotensyjnego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata. Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego (nadciśnienia z odbicia).

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II-IV NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Lek miał korzystne działanie na hemodynamikę (zmniejszone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa oraz poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejsza on również aktywację neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Prewencja sercowo-naczyniowa i działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie prewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE), z udziałem ponad 9 200 pacjentów, którym poza lekami standardowymi podawano również ramipryl. Badanie objęło

pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycą, z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości lub palenie tytoniu). W badaniu wykazano, że ramipryl statystycznie istotnie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów (pierwotne punkty końcowe), jak i pierwotnego złożonego punktu końcowego (wymienione zdarzenia łącznie).

Badanie HOPE: Główne wyniki

| | Ramipryl | Placebo | Ryzyko względne (95% przedział ufności) | Wartość p |
|---|----------------|----------------|--|------------------|
| | % | % | | |
| Wszyscy pacjenci | n=4,645 | N=4,652 | | |
| Pierwotne złożone punkty końcowe | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70-0,86) | <0,001 |
| Zawał mięśnia sercowego | 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 jakiegokolwiek 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 dusznicy | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Powikłania związane z cukrzycą | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym część badania HOPE, oceniano wpływ podawania ramiprylu w dawce 10 mg wraz ze standardowym leczeniem, w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów, w wieku co najmniej ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

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

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone w równoległych grupach metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, miało na celu ocenę wpływu leczenia ramiprylem na zwolnienie tempa utraty filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18-70 lat), z łagodnym (średnie wydalanie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią niecukrzycową. Obie podgrupy na początku badania zostały poddane stratyfikacji.

Główna analiza pacjentów z największym białkomoczem (obserwacja tej grupy została przedwcześnie przerwana ze względu na korzyści w grupie leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość zmniejszenia GFR na miesiąc była niższa w grupie przyjmującej ramipryl niż placebo: -0,54 (0,66) wobec -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, $p=0,038$. Różnica między grupami wynosiła zatem 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok. U 23,1% pacjentów w grupie ramiprylu wystąpił złożony drugorzędowy punkt końcowy w postaci podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie placebo ($p=0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi i (lub) stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po przebytych zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano 3. do 10. dnia po ostrym zawale mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo 22,6%. Oznacza to, że bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej wynosiła 5,7 %, a redukcja ryzyka względnego 27 % (95 % CI [11-40 %]).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. renin-angiotensinaldosterone system, RAAS)

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym) w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu do osiągnięcia stężenia ramiprylatu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u dorosłych w zakresie dawek: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg stosowanych w zależności od masy ciała. Pod koniec 4. tygodnia, ramipryl okazał się nieskuteczny w zmniejszaniu ciśnienia skurczowego w punkcie końcowym, ale w największej dawce skutecznie zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej i dużej dawce znacząco zmniejszał skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Nie obserwowano takiego działania w ciągu 4 tygodni stosowania coraz większych dawek w randomizowanym badaniu odstawiania ramiprylu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), gdzie wartości zarówno rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi uległy niewielkiemu zmniejszeniu, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny

statystycznie, w przypadku wszystkich trzech przebadanych dawek: małej (0,625 mg - 2,5 mg), średniej (2,5 mg - 10 mg) lub dużej (5 mg - 20 mg) ramiprylu stosowanych w zależności od masy ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności odpowiedzi od dawki u pacjentów pediatrycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenia ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu godziny. W oparciu o odzysk z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%; spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu, są osiągane po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny ramiprylatu w osoczu, po podaniu ramiprylu raz na dobę w zwykle stosowanych dawkach, jest osiągany około czwartego dnia leczenia.

Dystrybucja

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

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

Wydalenie

Metabolity są wydalane 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 końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5 mg -10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek 1,25 mg - 2,5 mg. Różnica ta jest związana z wysyceniem zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani metabolitów leku w mleku matki. Efekt dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższenia stężeń ramiprylatu w osoczu i jego wolniejszego obniżania się, niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na zmniejszoną aktywność esteraz wątrobowych. Dlatego też, stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się jednak od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu 10 mg, nie wykryto ramiprylu w mleku matki. Tym niemniej wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała >10 kg. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągnął maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany z masą ciała ($p < 0,01$), jak również z dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększa się wraz z wiekiem dzieci w całym zakresie stosowanych dawek.

Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci osiągnęła stopień ekspozycji porównywalny do stwierdzanego u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci spowodowała ekspozycję większą niż u dorosłych dla maksymalnej zalecanej dawki 10 mg na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania dotyczące przewlekłego, doustnego podawania ramiprylu przeprowadzono u szczurów, psów i małp. U tych trzech gatunków stwierdzono zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem jego aktywności farmakodynamicznej.

Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę, bez szkodliwego wpływu.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. Nie doszło do upośledzenia płodności u samców i samic szczura.

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

Rozszerzone badania mutagenności przeprowadzone przy użyciu kilku systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Trwałe uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia żelowana, kukurydziana

Sodu stearylofumarat

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko tabletki 2,5 mg oraz 5 mg)

Żelaza tlenek czerwony (tylko tabletki 5 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) i pojemnik na tabletki (PP; typu Securitainer) z substancją osuszającą i plastikową (PE) zakrętką.

Wielkości opakowań:

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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

BIOTON S.A.
02-516 Warszawa
ul. Starościńska 5

8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ivipril, tabletki, 2,5 mg – 19915

Ivipril, tabletki, 5 mg – 19916

Ivipril, tabletki, 10 mg – 19917

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.03.2012

10. DATA ZATWIERDZANIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016-09-02