

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Genoptim, 2,5 mg, tabletki
Ramipril Genoptim, 5 mg, tabletki
Ramipril Genoptim, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 2,5 mg ramiprylu.
Jedna tabletkę zawiera 5 mg ramiprylu.
Jedna tabletkę zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 10,34 mg laktozy jednowodnej.
Jedna tabletkę zawiera 20,69 mg laktozy jednowodnej.
Jedna tabletkę zawiera 41,37 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Tabletkę 2,5mg

Żółtawe do żółtych, płaskie, okrągłe, niepowlekane tabletkę o ściętych krawędziach, z symbolami „H” i „18” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletkę oraz gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletkę 5mg

Bładoróżowe, nakrapiane, płaskie, okrągłe, niepowlekane tabletkę o ściętych krawędziach, z symbolami „H” i „19” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletkę oraz gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletkę 10mg

Białe do prawie białych, płaskie, okrągłe, niepowlekane tabletkę o ściętych krawędziach, z symbolami „H” i „20” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletkę oraz gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - o jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie);
 - o cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:

- Początkowy okres cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej rozpoznany na podstawie mikroalbuminurii.
 - Jawna cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
 - Jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
 - Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie – tylko pacjenci dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu stosowania leku Ramipril Genoptim może wystąpić niedociśnienie tętnicze, którego prawdopodobieństwo jest większe u pacjentów, u których stosowane są leki moczopędne. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne należy odstawić 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ramipril Genoptim (patrz punkt 4.4).

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

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić indywidualnie zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i uzyskaną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Ramipril Genoptim 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:

Leczenie należy rozpoczynać stopniowo, od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg ramiprylu na dobę. W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 1,25 mg, pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę można podwajać w odstępie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dawka podtrzymująca to 10 mg ramiprylu na dobę. Zazwyczaj produkt leczniczy podawany jest w pojedynczej dawce dobowej.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia oraz zwiększenie dawki do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg raz na dobę po kolejnych dwóch do trzech tygodniach leczenia.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

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

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dawka docelowa wynosi 10 mg na dobę.

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

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa:

U pacjentów, których stan ustabilizowano podczas podawania diuretyków, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę leku należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zaleca się podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Profilaktyka wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa:

Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym. Dawka ta wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy doby. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg nie jest tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwie doby, a następnie zwiększyć dawkę do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać, podwajając ją w odstępach od jednej do trzech dób, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 5 mg dwa razy na dobę.

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

Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (klasy IV wg NYHA)

niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest stosowanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg raz na dobę. Podczas zwiększania dawki należy zachować szczególną ostrożność.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min - nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg;
- klirens kreatyniny 30–60 ml/min - nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- klirens kreatyniny 10–30 ml/min - dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani hemodializoterapii: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu. Dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg. Produkt leczniczy należy podać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Ramipril Genoptim należy rozpoczynać tylko pod ścisłym nadzorem lekarza. Maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zastosować mniejszą dawkę początkową i bardziej powoli ją zwiększać z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub wyniszczonych. Należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ramiprylu u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ramipril Genoptim codziennie o tej samej porze.

Produkt leczniczy Ramipril Genoptim może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2)

Produkt leczniczy Ramipril Genoptim należy przyjmować popijając płynem. Tabletek nie należy kruszyć ani żuć.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ramipryl, inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub AIIRA).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze, w których krew narażona jest na kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub w stanie niestabilnym hemodynamicznie.

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril Genoptim z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 AIIRA w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie (patrz części 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem

- Pacjenci ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron: Pacjenci ze znacznym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron są w grupie ryzyka wystąpienia ostrego, znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE. Ryzyko to jest szczególnie duże, jeśli inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub po pierwszym zwiększeniu dawki. Należy spodziewać się znacznego pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron, wymagającego nadzoru medycznego, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, jeśli występuje druga czynna nerka,
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Na ogół przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie zaburzeń wodno – elektrolitowych (u pacjentów z niewydolnością serca należy rozważyć takie postępowanie z powodu ryzyka przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- Pacjenci w podeszłym wieku:

Patrz punkt 4.2.

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

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

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

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

Zabiegi chirurgiczne

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, o ile jest to możliwe, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Monitorowanie czynności nerek

Należy kontrolować czynność nerek przed i w trakcie leczenia, a także podczas dostosowywania dawki, zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko jego wystąpienia jest większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, takie jak inhibitory mTOR (temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyna lub racekadotryl.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić produkt leczniczy Ramipril Genoptim.

Należy bezzwłocznie zastosować leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez przynajmniej 12 do 24 godzin, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramipril Genoptim, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez takich objawów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Ramipril Genoptim przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Genoptim opisywana była hiperkaliemia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, podeszły wiek (> 70 lat), źle kontrolowana cukrzyca, przyjmowanie soli potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas i innych substancji czynnych, które zwiększają stężenie potasu w osoczu oraz zaburzenia, takie jak odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca lub kwasica metaboliczna. Jeśli wskazane jest stosowanie wyżej wymienionych substancji z inhibitorem ACE, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

U niektórych pacjentów otrzymujących ramipryl obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z następczą hiponatremią. Zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/ agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są 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 obrazie krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach

etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w osoczu w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Kaszel jest zazwyczaj suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy- galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Dane z 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).

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim lub trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna):

może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczna jest ścisła kontrola stężenia potasu w surowicy.

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

należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 *Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi*).

Sympatykomimetyki zwężające naczynia krwionośne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Ramipril Genoptim:

należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:

zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może zwiększyć działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu w osoczu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

należy uwzględnić możliwość osłabienia działania rzeciwadciśnieniowego produktu Ramipril Genoptim. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-4:

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

Racekadotryl:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów endopeptydazy obojętnej (NEP), takich jak racekadotryl może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramipril Genoptim w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Ramipril Genoptim jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

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. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na inhibitory ACE/ AIIRA w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpi od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramipril Genoptim podczas karmienia piersią, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w tym okresie. Zaleca się inne leki, z lepiej ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

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 do koncentracji i reagowania, co stanowi zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Ich wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne na początku leczenia oraz po zamianie dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Do profilu bezpieczeństwa ramiprylu należy uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia,

zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona 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 każdej kategorii częstości działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwjądrowych
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżony nastrój, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Splątanie		Zaburzenia uwagi

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), parestezja, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Zaburzenia słuchu, szum uszny		
<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	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa			

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (wyjątkowo donoszono o przypadkach zgonów u pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńiorucho- wy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym niezbyt żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (w bardzo rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, zwłaszcza plamkowo- grudkowa	Obrzęk naczyńiorucho- wy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczyńiorucho- wego może wyjątkowo doprowadzić do zgonu; świąd, nadmierna potliwość	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska	Reakcje nadwrażliwości na światło	Toksyczne martwice oddzielania się naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, zapalenie skóry o typie łuszczycy, wysypka na skórze lub na błonach śluzowych o typie pęcherzyca lub liszaja, łysienie

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Kurcze mięśni, ból mięśni	Ból stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Oslabienie		

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 rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, jednak następujące działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży:

- Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt błony śluzowej nosa 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 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
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Należy monitorować stan pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to przede wszystkim usunięcie substancji czynnej z organizmu (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz przywrócenie stanu stabilnego hemodynamicznie, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, preparaty proste, kod ATC C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne.

Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reniny w osoczu) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w tętnicach obwodowych.

Zasadniczo nie występują większe zmiany w przepływie osocza przez nerki ani we współczynniku przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej jak i stojącej bez kompensacyjnego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu dawki pojedynczej jest zauważalne po 1 - 2 godzinach od przyjęcia, a maksymalne staje się zazwyczaj w ciągu 3 do 6 godzin od przyjęcia. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stałego stosowania ramiprylu uzyskuje się

zazwyczaj po 3 - 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia, trwającego 2 lata.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego i znacznego zwiększenia ciśnienia tętniczego (działanie „z odbicia”).

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu u pacjentów z niewydolnością serca klasy II–IV wg NYHA, podawanego w uzupełnieniu standardowego leczenia diuretykami i ewentualnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę (obniżenie ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększenie pojemności minutowej oraz poprawa współczynnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również aktywność neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/ Działanie ochronne na nerki:

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zmniejszenie stężenia cholesterolu o małej gęstości (HDL) lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, zarówno oddzielnie, jak i łącznie (pierwszorzędowy złożony punkt końcowy).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	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	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną podgrupę badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia ramiprylu w dawce 10 mg do stosowanego schematu leczenia wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka 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], $p = 0,027$.

W badaniu REIN, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych oceniano wpływ leczenia ramiprylem na zmniejszenie się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów (w wieku 18–70 lat) z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. Obie grupy pacjentów prospektywnie stratyfikowano.

Główna analiza w grupie pacjentów z ciężkim białkomoczem (badanie w tej grupie przerwano wskutek stwierdzonej korzyści grupie pacjentów otrzymujących ramipryl) wykazała, że średnia szybkość zmniejszania GFR na miesiąc była niższa w przypadku ramiprylu niż placebo: $-0,54$ (0,66) wobec $-0,88$ (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03–0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepienia nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

W badaniu AIRE uczestniczyło ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było włączane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy śmiertelność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo – 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie śmiertelności o 5,7% oraz zmniejszenie ryzyka względnego o 27% (95% CI, 11% - 40%).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), 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 dostosowanych 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 zmniejszył ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej i dużej dawce znacząco zmniejszył 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 reakcji od dawki u pacjentów pediatrycznych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenie maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Na podstawie odzysku z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%; spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Biodostępność czynnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenie maksymalne ramiprylatu, jedyne go czynnego metabolitu ramiprylu jest osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas podawania raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu jest osiągnęty około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diektropiperazynowego, kwasu diektropiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, ulegające wysyceniu wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

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

Pacjenci z zaburzeniami 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. Prowadzi to do zwiększenia

stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszającego się wolniej 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, z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest zwiększone. Stężenie maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różni się od stężenia stwierdzanego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała > 10 kg z nadciśnieniem tętniczym. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl było 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 narażenia porównywalny do stwierdzanego u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci spowodowała narażenie większe niż u dorosłych dla maksymalnej zalecanej dawki 10 mg na dobę.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Przeprowadzono badania przewlekłego doustnego podawania ramiprylu u szczurów, psów i małp. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, w przypadku stosowania dawek dobowych wynoszących 250 mg/kg/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do zaburzenia płodności.

Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa w przypadku dawek dobowych większych bądź równych 50 mg/kg mc.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem szeregu układów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

2,5 mg:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Sodu wodorowęglan

Kroskarmeloza sodowa

Żelaza tlenek żółty (E172)

Sodu stearylofumaran

5 mg:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Kroskarmeloza sodowa
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu stearylofumaran

10 mg:

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Ramipril Genoptim, 2,5 mg, tabletki:

Pojemnik z HDPE zawierający 1000 tabletek (opakowanie szpitalne): okres ważności po otwarciu: 12 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik z HDPE powinien być szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC-Aluminium w tekturowym pudełku. Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

2,5mg:

Blister: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Pojemnik z HDPE: 30 i 1000 (opakowanie szpitalne) tabletek

5 mg:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Pojemnik z HDPE: 30 i 1000 (opakowanie szpitalne) tabletek

10 mg:

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Pojemnik z HDPE: 30 i 1000 (opakowanie szpitalne) tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO