

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Actavis, 5 mg, tabletki
Ramipril Actavis, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramipril Actavis 5 mg: każda tabletkę zawiera, 5 mg ramiprylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 96 mg laktozy jednowodnej.

Ramipril Actavis 10 mg: każda tabletkę zawiera 10 mg ramiprylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 193 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Ramipril Actavis 5 mg: tabletkę w kształcie kapsułki, płaska, różowa, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i na bokach tabletkę oraz wytłoczeniem R3.

Ramipril Actavis 10 mg: tabletkę w kształcie kapsułki, płaska, biała, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i na bokach tabletkę oraz wytłoczeniem R4.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1)
- Leczenie chorób nerek:
 - Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
 - Jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
 - Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności 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 (od trzeciej doby po zawale).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pacjenci, u których stosuje się leki moczopędne

Po włączeniu produktu leczniczego Ramipril Actavis do leczenia może występować hipotonia. Częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia. Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ramipril Actavis (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie produktem leczniczym Ramipril Actavis powinno być rozpoczynane od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu leczniczego Ramipril Actavis powinno być ustalane w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Ramipril Actavis może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

Produkt leczniczy Ramipril Actavis powinien być włączany do leczenia stopniowo z zalecaną dawką początkową 2,5 mg na dobę.

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dawka produktu leczniczego Ramipril Actavis wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj produkt leczniczy jest podawany raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg produktu leczniczego Ramipril Actavis raz na dobę.

Patrz także powyżej – „Pacjenci, u których stosuje się leki moczopędne”.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. 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 pacjentów chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest 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. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.

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

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest 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 stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ramipril Actavis wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu leczniczego Ramipril Actavis powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni, a następnie zwiększyć 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 powyżej – „Pacjenci, u których stosuje się leki moczopędne”.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 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, należy zaprzestać leczenia. Brak jest wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawałe serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej

grupy, zalecane jest rozpoczęcie od dawki 1,25 mg raz na dobę i wskazane jest 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 trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na 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 na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg, lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Ramipril Actavis należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Ramipril Actavis wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone.

Aktualne dostępne dane dla ramiprylu zostały opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednak nie można ustalić żadnych specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ramipril Actavis codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Ramipril Actavis może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, ponieważ przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Ramipril Actavis powinien być połykany w całości i popijany płynem. Tabletek nie wolno kruszyć ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany poprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril Actavis z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/ARB nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę, zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku ciąży stosowanie inhibitorów ACE/ARB powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii

- *Pacjenci ze wzmoczoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron*

Pacjenci ze wzmoczoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i włączyć nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekomensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- 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 hipotonię.

Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

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

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

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

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

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
 - *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*
- Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku
Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ramipril Actavis.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu się objawów.

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

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramipril Actavis (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

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

Stężenie potasu w surowicy

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramipril Actavis. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, pacjenci z kwasicą metaboliczną.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym

substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie elektrolitów: Hiponatremia

Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH) z następczą hiponatremią obserwowano u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem. Zalecane jest regularne monitorowanie stężenia sodu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. 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 produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii 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 niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Substancje pomocnicze:

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, tamsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczęcia terapii (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane badania kliniczne 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).

Przeciwwskazane skojarzenia

Sakubitryl/walsartan

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

Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Leczenie sakubitrylem/walsartanem nie należy rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

Środki ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

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

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Takrolimus

Zaobserwowano zwiększoną ilość występowania hiperkaliemii, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, nadużywanie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna)

Należy brać pod uwagę możliwość 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 Ramipril Actavis

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

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

Podwyższone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu

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

Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania ramiprylu. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży. Tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat terapeutyczny.

Leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptora angiotensyny II (ARB) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitor ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2) ramipryl nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i 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, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zmianie leczenia z innych produktów leczniczych na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki produktu nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

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/agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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 krwi i układu chłonnego</i>		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy

<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Upośledzenie słuchu, szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenie gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności i wymioty	Zapalenie trzustki (podczas stosowania inhibitorów ACE bardzo sporadycznie stwierdzano przypadki śmiertelne), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńiorucho- wy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatycz- na, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńioruchowy, w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńioruchowym może zakończyć się zgonem, świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza - oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

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

Chociaż charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne, to częstotliwość poniższych działań niepożądanych jest wyższa u dzieci:

- Tachykardia, zatkanie nosa i zapalenie błony śluzowej nosa, „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych i „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u dorosłych pacjentów.
- Zapalenie spojówek, „często” (tzn. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych i „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych pacjentów.
- Drżenie i pokrzywka, „niezbyt często” (tzn. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u pacjentów pediatrycznych i „rzadko” (tzn. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych pacjentów.

Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u pacjentów pediatrycznych nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II. Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste, kod ATC: C09A A05

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

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

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.

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

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzinach od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu leczniczego.

Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata, utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie (HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączono pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego 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, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie obniża częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwszorzędowe złożone punkty	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon ze wszystkich przyczyn</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002

<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	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 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego względem placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

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

Badanie REIN, wielośrodkowe, randomizowane kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18-70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (w tej podgrupie badanie zakończono wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: -0,54 (0,66) wobec -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i/lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

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

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

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

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z

cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało 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 umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo wynosiła 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, od 11% do 40%).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem (73% z nadciśnieniem pierwotnym), w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali zarówno małe, średnie jak i duże dawki ramiprylu w celu osiągnięcia stężeń ramiprylatu w osoczu odpowiadających zakresowi dawek dla dorosłych 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w zależności od masy ciała. Po 4 tygodniach nie osiągnięto końcowego punktu badania jakim było zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast ramipryl w największej dawce zmniejszył ciśnienie rozkurczowe krwi. Zarówno średnie jak i duże dawki ramiprylu znacząco zmniejszyły skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Tego działania nie zaobserwowano w czasie stopniowego zmniejszania dawki ramiprylu w 4-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, u 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (75% z nadciśnieniem pierwotnym), gdzie zaobserwowano niewielki efekt z odbicia zarówno dla ciśnienia skurczowego krwi jak i rozkurczowego, lecz nie był to statystycznie istotny powrót do stanu początkowego dla wszystkich trzech badanych dawek, małej dawki (0,625 mg-2,5 mg), średniej dawki (2,5 mg – 10 mg), dużej dawki (5 mg – 20 mg)) ramiprylu zależnie od masy ciała. U dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazuje liniowej charakterystyki odpowiedzi w zależności od podanej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. 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 w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany 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 diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego 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, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, 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 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku ludzkim. 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 podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających 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, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p < 0,01$) i dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększał się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Przeprowadzono badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie 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, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg mc./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 mc./dobę.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. U szczurów obu płci nie doszło do upośledzenia płodności. 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 mc.

U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Barwnik *Blend PB 24877 Pink* (tylko tabletki 5 mg):

Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 tabletek.
Butelka z PP: 100 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się na rynku.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 16331
10 mg: 16332

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2011

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

10.07.2023 r.