CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramigamma, 2,5 mg, tabletki
Ramigamma, 5 mg, tabletki
Ramigamma, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramigamma, 2,5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Ramigamma, 5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 5 mg ramiprylu.

Ramigamma, 10 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ramigamma, 2,5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 155,0 mg laktozy jednowodnej.

Ramigamma, 5 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 94,0 mg laktozy jednowodnej.

Ramigamma, 10 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 193,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Ramigamma, 2,5 mg:
Żółte, w kształcie kapsułki, niepowlekane płaskie tabletki, 10,0x5,0 mm, z rowkiem dzielącym na jednej stronie i ściankach bocznych, oznaczone „R2”. Tabletka może być podzielona na równe dawki.

Ramigamma, 5 mg:
Różowe, w kształcie kapsułki, niepowlekane płaskie tabletki, 8,8x4,4 mm, z rowkiem dzielącym na jednej stronie i ściankach bocznych, oznaczone „R3”. Tabletka może być podzielona na równe dawki.

Ramigamma, 10 mg:
Białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki, niepowlekane płaskie tabletki, 11,0x5,5 mm, z rowkiem dzielącym na jednej stronie i ściankach bocznych, oznaczone „R4”. Tabletka może być podzielona na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności 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.
  - Jawna nefropatia cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
  - Jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/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 przyjmujący leki moczopędne
Na początku leczenia produktem leczniczym Ramigamma może wystąpić niedociśnienie; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić hipowolemia i (lub) niedobór soli.

Jeśli to możliwe, należy przerwać stosowanie leków moczopędnych na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ramigamma (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, u których nie można odstawić leku moczopędnego, należy rozpocząć podawanie produktu leczniczego Ramigamma od dawki 1,25 mg . Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie

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

Produkt leczniczy Ramigamma może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)

Dawka początkowa
Podawanie produktu leczniczego Ramigamma należy rozpocząć stopniowo od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg na dobę.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana dawka początkowa to 1,25 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrola lekarza (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki i dawką podtrzymująca
Dawkę można podwoić w odstępie dwóch - czterech tygodni, aby stopniowo osiągnąć docelowe ciśnienie tętnicze; maksymalna dawka produktu leczniczego Ramigamma wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj dawka dobowa podawana jest jednorazowo.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa produktu Ramigamma 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 Ramigamma raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:

Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa produktu Ramigamma 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 chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa produktu Ramigamma 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. Dawka docelowa 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 Ramigamma 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 Ramigamma wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca
Podwojenie dawki produktu Ramigamma 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 zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa
U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego 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 przed zwiększeniem dawki 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
Dawka dobowa 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. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę. Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Specjalne grupy pacjentów

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

- jeśli klirens kreatyniny wynosi $\geq$ 60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa powinna wynosić 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa – 5 mg;
- pacjenci z nadciśnieniem poddawani hemodializie: ramipryl ulega nieznacznej dializie; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa to 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podawanie produktu leczniczego Ramigamma należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku
Dawka początkowa powinna być mniejsza, a dostosowanie dawki należy przeprowadzać wolniej z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież
Jak dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Ramigamma u dzieci. Aktualnie dostępne dane opisane są w punkcie 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3 jednak nie jest możliwe podanie specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ramigamma codziennie o tej samej porze.

Produkt leczniczy Ramigamma może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, ponieważ pożywienie nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Ramigamma należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek nie należy rozgryzać ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany uprzednimi podaniem inhibitorów ACE lub AIIRA).
- Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami (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).
- Niedociśnienie tętnicze lub stan niestabilny hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramigamma i produktów zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkt 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Ciąża
Podczas ciąży nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACEtakich jak ramipryl czy antagoniści receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs). Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE i (lub) AIIRAs, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i (lub) AIIRAs i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- ***<u>Pacjenci ze szczególnym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia</u>***

- Pacjenci z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania ACE szczególnie, jeśli inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany diuretyk podawane są pierwszy raz lub ich dawka zwiększona jest pierwszy raz.

Można spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, w związku z tym konieczny jest nadzór lekarza, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, w następujących przypadkach:

- u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem,
- u pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- u pacjentów z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, z drugą czynną nerką,
- u pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjenci stosujący leki moczopędne),
- u pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem preparatów powodujących niedociśnienie.

Zazwyczaj zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (jednakże u pacjentów z niewydolnością serca należy oszacować w takim przypadku ryzyko przeciążenia objętościowego).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptorów angiotensyny II lub alikskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Z tego powodu nie jest zalecana podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez skojarzenie inhibitorów ACE, blokerów receptorów angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkt 4.5 i 5.1)
Jeśli terapia z zastosowaniem podwójnej blokady uznana jest za konieczną, musi przebiegać jedynie pod ścisłą kontrolą z zastosowaniem dokładnego monitoringu czynności nerek, poziomu elektrolitów i ciśnienia krwi.
Inhibitory ACE i blokery receptorów angiotensyny II nie mogą byś stosowane jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

- *Przemijająca lub przewlekła niewydolność serca po przebytym zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia*
Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru lekarza.

- ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Patrz punkt 4.2

<u>Zabiegi chirurgiczne</u>
Zaleca się przerwanie stosowania inhibitorów ACE takich jak ramipryl jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

<u>Monitorowanie czynności nerek</u>
Należy monitorować czynność nerek przed i w trakcie leczenia, a także podczas dostosowywania dawki, szczególnie na początku leczenia. Szczególnie uważny monitoring wskazany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

<u>Obrzęk naczynioruchowy</u>
Odnotowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorem ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy odstawić produkt leczniczy Ramigamma.

Należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie i obserwować pacjenta przez co najmniej 12 do 24 godzin, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorem ACE, w tym produktem leczniczym Ramigamma, występował również obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Objawy to ból brzucha z albo bez nudności lub wymiotów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania
Podczas stosowania inhibitorów ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenia reakcji anafilaktycznych i rzekomo anafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Ramigamma przed planowanym odczulaniem.

Monitoring poziomu elektrolitów: Hiperkaliemia
U niektórych pacjentów stosujących inhibitory ACE, w tym produkt leczniczy Ramigamma, obserwowano hiperkaliemię. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca, stosowanie zamienników soli zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas i innych substancji zwiększających stężenie potasu w osoczu lub zaburzenia, takie jak: odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych wyżej produktów jest konieczne, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitoring poziomu elektrolitów: Hiponatremia
Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIDAH) i w konsekwencji hiponatremia obserwowany był u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem. Zaleca się regularny monitoring stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia / agranulocytoza
Rzadko występowały neutropenia/agranulocytoza, jak również małopłytkowość i niedokrwistość. Zgłaszano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina) oraz leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel
W trakcie stosowania inhibitorów ACE występował suchy, uporczywy kaszel, ustępujący po zaprzestaniu leczenia. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE.

Produkt leczniczy Ramigamma zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane:

Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa, hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z zastosowaniem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomo anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli powyższe leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błon filtracyjnych innego typu lub produktów przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego wymagany jest dokładna kontrola stężenia potasu w surowicy.

Produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, duże dawki alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna): należy przewidzieć możliwe ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dla leków moczopędnych).

Dane z badań klinicznych pokazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w związku ze skojarzonym zastosowaniem inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu związana jest z większą częstotliwością występowania działań niepożądanych takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.1)

Sympatykomimetyki o działaniu naczyniozwężającym i inne substancje, które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Ramigamma (izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna): zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące zmieniać obraz krwi: zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE i dlatego może zwiększyć się toksyczność litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe, w tym insulina: może wystąpić hipoglikemia. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy: należy przewidzieć osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego Ramigamma. Dodatkowo jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie produktu leczniczego Ramigamma nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3)

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można

wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.
Narażenie na działanie inhibitorów ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (Patrz także punkt 5.3.).
Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na niewystarczające dane odnośnie stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Ramigamma, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pewne działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zwroty głowy) mogą zaburzyć zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania i dlatego stanowią ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te są szczególnie ważne (np. prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn).

Objawy te występują częściej na początku leczenia lub w przypadku zmiany produktu leczniczego. Po pierwszej dawce lub po zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn przez kilka godzin.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu: uporczywy, suchy kaszel i reakcje związane z niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco:
bardzo często ≥ 1/10
często ≥ 1/100 do <1/10
niezbyt często ≥ 1/1000 do <1/100
rzadko ≥ 1/10 000 do <1/1000
bardzo rzadko < 10 000
częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego,			

		tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		eozynofilia	zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezja, brak smaku, zaburzenia smaku	drżenie, zaburzenia równowagi		niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia psychoruchowe, uczucie pieczenia, omamy węchowe
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia słuchu, szum uszny		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	suchy, uporczywy kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	skurcz oskrzeli, w tym pogorszenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	zapalenie trzustki (przypadki zakończone zgonem zgłaszano bardzo rzadko w przypadku stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy	zapalenie języka		aftowe zapalenie jamy ustnej

		ustnej			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka szczególnie plamkowo-grudkowa	obrzęk naczynioruchowy; bardzo rzadko niedrożność dróg oddechowych na skutek obrzęku naczynioruchowego może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierna potliwość	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska	nadwraż-liwość na światło	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespól Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzycopodobna lub liszajowa wysypka na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból mięśni	ból stawów			
Zaburzenia endokrynologi czne					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIDAH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia potasu we krwi	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnie-nie, ortostatyczne obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie	uderzenia gorąca	zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych		objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	gorączka	osłabienie		
Zaburzenia układu immuno-logicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomo-anafilaktyczne,

					zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny związanej	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby		ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido			ginekomastia
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność	stan splątania		zaburzenia uwagi

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu było monitorowane w grupie 325 dzieci i młodzieży, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych.
Podczas gdy charakter i nasilenie działań niepożądanych jest podobne do dorosłych, częstość występowania następujących działań niepożądanych jest większa u dzieci:

- tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i zapalenie błony śluzowej nosa, „często” (tj. ≥1/100 do <1/10) u dzieci i młodzieży, i „niezbyt często” (tj. ≥1/1000 do <1/100) u dorosłych.

- zapalenie spojówek „często” (tj. ≥1/100 do <1/10) u dzieci i młodzieży, podczas gdy „rzadko” (tj. ≥1/10 000 do <1/1000) u dorosłych.

- drżenie i pokrzywka „niezbyt często” (tj. ≥1/1000 do <1/100) u dzieci i młodzieży, podczas gdy „rzadko” (tj. ≥1/10 000 do <1/1000) u dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu u dzieci i młodzieży nie różni się znacznie od 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 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Należy monitorować pacjenta oraz wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to odtrucie (płukanie żołądka, podanie substancji adsorbującej) oraz przywrócenie stanu stabilnego hemodynamicznie, w tym podanie leków pobudzających receptory alfa$_1$-adrenergiczne lub angiotensyny II (angiotensynamidu).
Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, proste
Kod ATC: C09A A05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne - angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj reakcja na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (jest to populacja z nadciśnieniem tętniczym i zazwyczaj małą niską aktywnością reniny) niż u pacjentów innych ras.

Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:
Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Zazwyczaj nie dochodzi do większych zmian przepływu osocza przez nerki i szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.
U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego pojedynczej dawki ramiprylu występuje po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle po upływie 3-6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego, uzyskane podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczne po upływie 3-4 tygodni. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (zjawiska z odbicia).

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 Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, 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 blokerów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów 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 blokerem 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."

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (ang. 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 i (lub) 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 incydentów sercowo-naczyniowych 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, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości lub palenie papierosów).
W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, pojedynczo i łącznie (pierwotne punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności	Wartość współczynnika p
	%	%		
Wszyscy pacjenci	**N-4 645**	**N=4652**		
Pierwotne	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70-0,86)**	**<0,001**

złożone punkty końcowe				
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 analizę badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego 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 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 względnej redukcji ryzyka RRR 24%; 95%CI [3-40], p = 0,027.

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych, zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie sięfiltracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18– do 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 (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość zmniejszenia GFR na miesiąc była mniejsza u pacjentów 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 otrzymującej placebo (p = 0,02).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Do badania AIRE włączono ponad 2000 pacjentów z przemijającymi i (lub) 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 otrzymujących 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 (w 73% pierwotnym) w wieku 6 do 16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, tak aby uzyskać stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadające zakresowi dawek u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem.

Takiego działania leku nie stwierdzano w trwającym 4 tygodnie badaniu ze zwiększaniem dawki, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym odstawiano lek, u 218 dzieci w wieku 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem), w którym rozkurczowe i skurczowe wartości ciśnienia tętniczego wykazywały umiarkowany efekt „z odbicia", jednak bez istotnego statystycznie powrotu do wartości początkowych, w przypadku wszystkich badanych poziomów dawkowania (0,625 mg do 2,5 mg), po średniej dawce (2,5 mg do 10 mg) lub po dużej dawce (5 mg do 20 mg) ramiprylu w przeliczeniu na masę ciała. Ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki w badanej populacji dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie
Ramipryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie odzysku z moczu oznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%, spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po upływie 2-4 godzin po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu raz na dobę występuje po około 4 dobach leczenia.

Dystrybucja
Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja
Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, poza tym do estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja
Metabolity ulegają wydalaniu głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, ulegającego wysycenia wiązania z ACE i powolnej dysocjacji z połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu.

Stwierdzono, że po wielokrotnym podaniu ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek: 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg ramiprylu stężenie ramiprylu i jego metabolitów w mleku ludzkim jest nieoznaczalne. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)
Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ramiprylatu w osoczu i jego wolniejszego zmniejszania się niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, w wyniku czego stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się. Stężenie maksymalne ramiprylatu u takich pacjentów nie różni się jednak od stwierdzanego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież
Właściwości farmakokinetyczne ramiprylu badano w grupie 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2 do 16 lat, z masą ciała >10 kg. Po dawkach od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 3 godzin. Klirens ramiprylatu wykazywał istotną korelację z logarytmem masy ciała ($p<0,01$) oraz z dawką($p<0,001$). Klirens i objętość dystrybucji były tym większe, im większy był wiek dzieci w grupie każdej dawki. Dawka 0,05 mg /kg mc. u dzieci powodowała całkowity wpływ leku na organizm porównywalny z osiąganym u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci prowadziła do całkowitego wpływu leku na organizm, większego niż maksymalna zalecana dawka 10 mg na dobę u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono, że podawanie doustne ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustne dawki leku. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany obrazu krwi. U psów i małp po podaniu 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest przejawem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.
Szczury, psy i małpy tolerowały dobowe dawki wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg, bez szkodliwych objawów.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały właściwości teratogennych.

Płodność nie uległa pogorszeniu ani u samców, ani u samic szczura.

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

Obszerne badania mutagenności z użyciem różnych systemów badawczych nie wykazały właściwości mutagennych lub genotoksycznych ramiprylu.

U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu, obserwowano odwracalne uszkodzenie nerek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia żelowana, kukurydziana
Sodu stearylofumaran
Tabletki 2,5 mg i 5 mg: Żelaza tlenek żółty (E172).
Tabletki 5 mg: Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Niemcy

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

2,5 mg – 17740
5 mg - 17741
10 mg - 17742

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

14.02.2011/02.07.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

~~02.07.2012 12~~ 27.02.2015