

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Aurobindo; 5 mg, Tabletki
Ramipril Aurobindo; 10 mg, Tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 21,7 mg laktozy jednowodnej.
Jedna tabletkę zawiera 43,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

5 mg:

Jasnoróżowa, nakrapiana, płaska, o skośnych krawędziach, zaokrąglona [o średnicy 6,0 mm], niepowlekana tabletkę z wytłoczonym napisem "H" i "19" oddzielone linią podziału na jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg:

Biała lub prawie biała, płaska, o skośnych krawędziach, zaokrąglona [o średnicy 8,0 mm], niepowlekana tabletkę z wytłoczonym napisem "H" i "20" oddzielone linią podziału na jednej stronie i gładka po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie 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:
 - Początkowy okres cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej rozpoznany na podstawie mikroalbuminurii.
 - Jawną nefropatię cukrzycową rozpoznaną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

- Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznaną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawału serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca – należy rozpocząć leczenie produktem w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie produktu Ramipril Aurobindo codziennie o tej samej porze dnia. Produkt Ramipril Aurobindo może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Produkt Ramipril Aurobindo powinien być przyjmowany z płynami; nie można go kruszyć ani żuć.

Ramipril Aurobindo; 5 mg, Tabletki

Ta moc tabletki nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 2,5 mg

Ramipril Aurobindo; 10 mg, Tabletki

Ta moc tabletki nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 5 mg

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu stosowania leku Ramipril Aurobindo może wystąpić niedociśnienie tętnicze; możliwość wystąpienia takiego stanu jest większa u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki moczopędne. 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 Ramipril Aurobindo (patrz punkt 4.4).

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

Nadciśnienie tętnicze

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

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

Dawka początkowa

Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku Ramipril Aurobindo powinno następować stopniowo.

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 zaś rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę można podwajać w odstępie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu Ramipril Aurobindo wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji leku 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 Ramipril Aurobindo raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią:

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji leku 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.

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

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji leku 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.

Pacjenci z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa i makroproteinurią ≥ 3 g/dobę.

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji leku 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 w stabilnym stanie, leczonych diuretykami, zalecana dawka początkowa produktu Ramipril Aurobindo wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

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

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym; wynosi ona 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 dawkę do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

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.

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.

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/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipril jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/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 Ramipril Aurobindo należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa leku powinna być niższa, zaś zwiększanie jej powinno być wolniejsze ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ramiprylu u dzieci.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ramipryl lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim 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 nerkowej 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 Aurobindo z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia lekami z grupy inhibitorów ACE, takimi jak ramipryl, oraz grupy antagonistów receptorów angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRA) w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE i (lub) AIIRA nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W razie stwierdzenia ciąży, stosowanie inhibitorów ACE i (lub) AIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy rozpocząć alternatywną formę leczenia (patrz części 4.3 i 4.6).

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

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. zwężenie 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.

W powyższych sytuacjach niezbędny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego. Na ogół przed rozpoczęciem leczenia zalecane się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (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 wskazane 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 ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym ramipryl, stwierdzano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

Ryzyko obrzęku naczynioruchowego może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin - ssaczy cel rapamycyny) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyny.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem Ramipril Aurobindo.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Wypis pacjenta ze szpitala powinien nastąpić dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Aurobindo, opisywany był obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

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 Ramipril Aurobindo przed odczulaniem.

Monitorowanie elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Aurobindo opisywana była hiperkaliemia. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą chorzy z niewydolnością nerek, w wieku podeszłym (>70 roku życia), ze źle kontrolowaną cukrzycą przyjmujący sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu, lub ze stanami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca czy kwasica metaboliczna. Jeżeli stosowanie inhibitora ACE w wyżej wymienionych sytuacjach jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia lub agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia lub agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w obrazie krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności

nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Połączenia przeciwwskazane

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

Środki ostrożności

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

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

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

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

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

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek: Podwyższone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

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

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu Ramipril Aurobindo. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

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

Racekadotryl:

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

4.6. Cięża i laktacja

Ciąża

Produkt Ramipril Aurobindo 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 teratogennego wpływu ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć inne leki przeciwnadciśnieniowe

Leczenie inhibitorami ACE lub antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) 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 także 5.3 *Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie*). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory 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 także części 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), lek ten nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność do koncentracji i reagowania, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów mechanicznych lub obsługa urządzeń mechanicznych).

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zamianie dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych 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 i (lub) agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

Bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości kolejne działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającej się ciężkości.

	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość
--	--------	----------------	---------	----------------	----------

					nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój, niepokój, nerwowość, pobudliwość nerwowa, zaburzenia snu, w tym senność	Splątanie		Zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno-przemijający i napad niedokrwienno-przemijający, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu, szumy		

			uszne		
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatanie, obrzęki obwodowe			
Zaburzenia naczyń	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Suchy kaszel z uczuciem łaskotania w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, przekrwienia błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (wyjątkowo donoszono o rzadkich przypadkach zgonu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, bóle w nadbrzuszu, w tym nieżyt żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (w bardzo rzadkich)

					przypadkach prowadzące do zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamkowa	Obrzęk naczynioruchowy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może wyjątkowo doprowadzić do zgonu; świąd, nadmierna potliwość	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub wykwity na błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Kurcze mięśni, bóle mięśni	Bóle stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie białkomoczu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i stężenia kreatyniny we krwi			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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 (angiotensinamide). 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 ACE, zwykle, kod ATC C09AA05.

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. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z

nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Farmakodynamika

Właściwości hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Zasadniczo nie występują większe zmiany 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 godzin od doustnego przyjęcia leku. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku dłuższego stosowania ramiprylu uwidacznia się zazwyczaj po 3 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przy długotrwałym leczeniu, trwającym 2 lata.

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 (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz zwiększenie wskaźnika sercowego). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Profilaktyka sercowo-naczyniowa i 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 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 każdego z pierwotnych punktów końcowych (zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i udar), jak i pierwotnego złożonego punktu końcowego.

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	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</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002

<i>rewaskularyzacji</i>				
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</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 wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

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

Badanie REIN, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych, którego celem była ocena 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. Obie grupy pacjentów prospektywnie stratyfikowano.

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

Podwójna blokada systemu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS):

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

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

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

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

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

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

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było wprowadzane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawala 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 – 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie umieralności o 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka względnego o 27% (95% CI, od 11% do 40%).

Dzieci i młodzież

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

Nie obserwowano takiego działania w ciągu 4 tygodni stosowania coraz większych dawek w randomizowanym badaniu odstawiania ramiprylu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), gdzie wartości zarówno rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi uległy niewielkiemu zmniejszeniu, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny statystycznie, w przypadku wszystkich trzech przebadanych dawek: małej (0,625 mg - 2,5 mg), średniej (2,5 mg - 10 mg) lub dużej (5 mg - 20 mg) ramiprylu stosowanych w zależności od masy ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności odpowiedzi od dawki u pacjentów pediatrycznych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

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

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas podawania raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu 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 diektropiperazynowego, kwasu diektropiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do 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.

Karmienie piersią

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

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała >10 kg. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu.

Ramiprylat osiągnął maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany z masą ciała ($p < 0,01$), jak również z dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększa się wraz z wiekiem dzieci w całym zakresie stosowanych dawek.

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności 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/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę.

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

U szczurów obu płci nie doszło do zaburzenia płodności.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

5 mg:

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

10 mg:

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP w tekturowym pudełku

Opakowania:

5 mg:

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

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

10 mg:

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913
Malta

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.06.2017