CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampril 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Substancja pomocnicza:
1 tabletka zawiera 183,55 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do białawych, płaskie, podłużne tabletki o wymiarach 11,0 x 5,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka.

Leczenie chorób nerek:
- Początkowe stadium glomerulopatii cukrzycowej stwierdzone na podstawie występowania mikroalbuminurii.
- Jawna glomerulopatia cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Jawna glomerulopatia o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy Ampril należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ampril codziennie o tej samej porze dnia.

Produkt leczniczy Ampril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).
Tabletkę należy połknąć popijając płynem. Tabletek nie należy kruszyć ani żuć.

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi
Po włączeniu produktu leczniczego Ampril do leczenia może występować niedociśnienie; częstość występowania niedociśnienia jest większa u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) zaburzenia elektrolitowe.
Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ampril (patrz punkt 4.4).
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących leki moczopędne, leczenie produktem leczniczym Ampril powinno być rozpoczynane od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu leczniczego Ampril powinno być ustalane w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być ustalona indywidualnie w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.
Produkt leczniczy Ampril może być stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych klas.

Dawka początkowa
Produkt leczniczy Ampril powinien być włączany do leczenia stopniowo z dawką początkową 2,5 mg na dobę.
W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawka może być zwiększona dwukrotnie w odstępach dwu do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle przyjmowany raz na dobę.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

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

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.
Zalecane jest podwojenie dawki po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią:

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

Dostosowywanie dawkowania i dawka podtrzymująca
Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.
Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U pacjentów z cukrzycą i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

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

Dostosowywanie 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 lub dwóch tygodniach 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 wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Dostosowywanie dawki 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, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę.

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Podwojenie dawki powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zalecane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.

Profilaktyka 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 do 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Dostosowywanie dawki 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, leczenie należy przerwać. Nadal brak wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. 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 dawki.

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, zmiana dawki początkowej nie jest konieczna (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, zmiana dawki początkowej nie jest konieczna (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- u pacjentów hemodializowanych z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest usuwany podczas dializy tylko w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; produkt leczniczy powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Ampril należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg.

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

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Ampril nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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 lub antagonistów receptora angiotensyny II - ang. AIIRAs).
- 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 jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Pacjenci o podwyższonym ryzyku niedociśnienia

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron*

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron występuje zwiększone ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub podawany jednocześnie lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

W związku z oczekiwaną istotną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron konieczny jest nadzór medyczny obejmujący kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, na przykład u:
- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem dopływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjentów, u których występują lub mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym pacjentów leczonych lekami moczopędnymi),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

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

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

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ciężkiego niedociśnienia*

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 dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy
Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).
W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ampril.
Należy natychmiast podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.
Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ampril (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktycznie podczas odczulania
Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Ampril przed odczulaniem.

Hiperkaliemia
Hiperkaliemia występowała u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ampril.
Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby > 70. roku życia, osoby ze źle kontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ciężką niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicą metaboliczną . Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków z produktem Ampril jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza
Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również występowanie zahamowania czynności szpiku. Należy kontrolować 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. toczniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii (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 wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

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

Produkt leczniczy Ampril zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna)
Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ciężkie zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna)
Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dla leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Ampril
Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

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

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

Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę
Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy
Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania produktu Ampril. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Laktacja
Ze względu na brak danych dotyczących stosowania ramiprylu w czasie karmienia piersią (patrz punkt 5.2) nie zaleca się stosowania tego leku w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwndaciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność 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 leków. 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

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

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:
- 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 (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

	Często	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
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	Zmniejszona liczba krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszona liczba erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar

		smaku			niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenie zdolności psycho-motorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia układu oddechowe-go, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktyw-ny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzane podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka zwłaszcza palmisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy, w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza - oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca,

		zgonem, świąd, nadmierne pocenie się			zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania	Zwiększone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
Zaburzenia układu immunologi-cznego					Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Podwyższona aktywność enzymów wątobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestayczna, uszkodzenie hepatocytów		Ciężka niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi

4.9 Przedawkowanie

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. 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 środki 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, proste, 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 rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.
Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Farmakodynamika
Właściwości przeciwnadciśnieniowe:
Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.
Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca.
U większości pacjentów działanie przeciwdadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia leku. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym.
Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe.
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 lekami moczopędnymi i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę serca (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki
Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE – ang. Heart Outcomes Prevention Evaluation), 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 zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

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**
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 zdefiniowany punkt 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 RRR 24%; 95%CI [3-40], p = 0,027.
Badanie REIN (ang. Ramipril Efficacy in Nephropathy), wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (ang. GFR – glomerular function rate) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18–70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.
Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: –0,54 (0,66) wobec –0.88 (1,03) ml/min/miesiąc, p = 0,038. Różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03–0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i/lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD – end-stage renal disease) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo (p = 0,02).

Profilaktyka wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego
Badanie AIRE (ang. Acute Infraction Ramipril Efficacy) obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było włączane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo – 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% przedział ufności [11% - 40%]).

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. Stopień wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.
Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

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

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

Wydalanie
Metabolity są wydalane głównie przez nerki.
Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo 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 i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 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. Jednakże stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Laktacja
Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu (10 mg) nie wykrywa się ramiprylu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

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 nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg masy ciała.
Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia żelowana, kukurydziana (Starch 1500)
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (folia Al/Al)

30, 50, 60, 90 tabletek w blistrach, w pudełku tekturowym.

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 lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 12097

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

10.02.2006 r.
21.04.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.04.2010 r.