CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RAMVE 1,25 mg, kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 1,25 mg ramiprylu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Żelatynowe kapsułki koloru żółto-białego; rozmiar „4".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia
- Prewencja sercowo-naczyniowa: zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
  - jawnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego związanymi z aterotrombozą (przebytą chorobą wieńcową serca, udarem lub zaburzeniami naczyń obwodowych) lub
  - cukrzycą z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
  - wczesne stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej, definiowane jako wystąpienie mikroalbuminurii,
  - jawna cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa definiowana jako wystąpienie makroproteinurii u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1),
  - jawna niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa definiowana jako wystąpienie makroproteinurii $\geq$ 3g/dzień (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca
- Prewencja wtórna po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności spowodowanej ostrą fazą zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, które wystąpiły > 48 godzin po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie doustne

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego RAMVE każdego dnia o tej samej porze.
Obecność pokarmu nie wpływa na biodostępność ramilprylu (patrz punkt 5.2), dlatego też można go przyjmowań przed, w czasie lub po posiłku. Produkt leczniczy RAMVE należy popić płynem. Nie wolno go gryźć ani rozkruszać.

Dorośli
Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem w postaci tabletek może wystąpić niedociśnienie. Prawdopodobieństwo wystąpienia jest największe u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy więc zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może nastąpić utrata objętości krwi krążącej i (lub) elektrolitów.

Jeśli jest to możliwe, należy odstawić leki moczopędne 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, u których nie przerwano podawania leków moczopędnych, leczenie produktem leczniczym RAMVE należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy monitorować funkcję nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Kolejne dawki ramiprylu powinny być dostosowane w zależności od docelowego ciśnienia krwi.

<u>*Nadciśnienie*</u>
Dawka powinna być ustalana indywidualnie, zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontrolą ciśnienia krwi.

Produkt leczniczy RAMVE może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z produktami leczniczymi zmniejszającymi ciśnienie z innych grup.

Dawka początkowa
Stosowanie produktu leczniczego RAMVE należy rozpoczynać stopniowo, zaczynając od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg raz na dobę.
U pacjentów wykazujących znaczną aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron po przyjęciu dawki początkowej może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. W tej grupie pacjentów leczenie należy rozpoczynać od dawki 1,25 mg, prowadząc je pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
W celu stopniowego osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi dawkę można podwajać w odstępie 2 do 4 tygodni. Maksymalna dopuszczalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj dawka ta podawana jest raz na dobę.

<u>*Prewencja sercowo-naczyniowa*</u>
Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg ramiprylu raz na dobę.
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawkę należy zwiększać stopniowo, w zależności od tolerowania substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym lub dwóch tygodniach leczenia i – po następnych dwóch do trzech tygodni – zwiększenie jej do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg ramiprylu raz na dobę.
Patrz także powyżej: *Pacjenci przyjmujący leki moczopędne*.
Leczenie chorób nerek

<u>*Pacjenci z cukrzycą i miroalbuminurią*</u>
Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę.
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawkę zwiększa się stopniowo, w zależności od tolerowania substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg/dobę - po kolejnych dwóch tygodniach.

<u>*Pacjenci z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego*</u>
Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg ramiprylu raz na dobę.
Dostosowywanie dawki i dawka początkowa

Dawkę zwiększa się stopniowo, w zależności od tolerowania substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 10 mg/dobę - po kolejnych dwóch tygodniach lub trzech tygodniach.

Pacjenci z nefropatią niecukrzycową definiowaną jako makroproteinuria ≥ 3g/dobę
Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę.
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawkę zwiększa się stopniowo, w zależności od tolerowania substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg/dobę - po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca
Dawka początkowa
U pacjentów, u których osiągnięto stabilizację za pomocą leczenia środkami diuretycznymi, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę.
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Dawkę ramiprylu należy dostosowywać przez podwajanie co jeden lub 2 tygodnie do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Wskazane jest podawanie leku dwa razy na dobę.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca
Dawka początkowa
Po 48 godzinach od wystąpienia zawału mięśnia sercowego dawka początkowa u pacjentów klinicznie i hemodynamicznie stabilnych początkowa dawka wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez 3 dni. Jeśli dawka 2,5 mg nie jest tolerowana, należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni, zanim zwiększy się ją do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli nie jest możliwe zwiększeniem dawki do 2,5 mg na dobę, leczenie należy odstawić.
Patrz także powyżej: *Pacjenci przyjmujący leki moczopędne.*
Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca.
Dawkę dobową należy następnie zwiększyć przez podwojenie jej w odstępach jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli to możliwe, dawkę dobową należy podzielić na dwie dawki na dobę. Jeśli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę leczenie należy przerwać.
Brak jest wystarczającego doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV) bezpośrednio po wystąpieniu zawału mięśnia sercowego. Jeśli zostanie podjęta decyzja o leczeniu tych pacjentów, zaleca się rozpocząć terapię od dawki 1,25 mg raz na dobę oraz zachowanie szczególnej ostrożności przy każdym zwiększaniu dawki.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami nerek
Dawka dobowa u pacjentów z zaburzeniami nerek powinna być obliczona na podstawie wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 60 mg/min, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2.5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg/dobę,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 30-60 mg/min, nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2.5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg/dobę,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi pomiędzy 10-30 mg/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę), a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg/dobę,
- pacjenci z nadciśnieniem poddawani hemodializie: ramipryl ulega hemodializie w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; produkt leczniczy powinien być podany kilka godzin po przeprowadzeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby (patrz punkt 5.2)
Leczenie ramiprylem pacjentów z zaburzeniami wątroby można rozpocząć jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza, a maksymalna dawka wynosi 2,5 mg ramiprylu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Początkowa dawka powinna być zmniejszona, a następujące potem dostosowanie dawki odbywać się powinno bardziej stopniowo, ponieważ istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku i słabych. Należy rozważyć podanie zmniejszonej dawki początkowej ramiprylu wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci
Ramipryl nie jest zalecany do stosowania u dzieci u młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na niewystarczające dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ramipryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE (enzym konwertujący angiotensynę) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany wcześniejszym wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego) związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE (lub antagonistów receptora angiotensyny II - AIIRA) w wywiadzie.
- Leczenie pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) w okresie ciąży. Jeśli nie jest konieczne kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE /AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o udowodnionym profilu bezpieczeństwa w zakresie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA i jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Pacjenci o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia niedociśnienia
Pacjenci z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron istnieje ryzyko wystąpienia nagłego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi i pogorszenia czynności nerek spowodowanego zahamowaniem ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawane są po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Ponieważ znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron spodziewać się można u niżej wymienionych grup pacjentów, konieczne jest zapewnienie im nadzoru lekarza, w tym z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi. Dotyczy to:
- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem,
- pacjentów z wrodzoną niewyrównaną niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie znaczącym utrudnieniem dopływu lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą nerką czynną,
- pacjentów, u których istnieje lub może się wystąpić utrata płynu lub elektrolitów (w tym pacjentów stosujących leki moczopędne),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanym poważnym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych lekami wywołującymi niedociśnienie.

Ogólnie, zaleca się wyrównywanie odwodnienia, hipowolemii i utraty elektrolitów (niedoboru sodu) przed rozpoczęciem leczenia (u pacjentów z niewydolnością serca proces wyrównywania powinien być przeprowadzany wyjątkowo starannie, aby nie doprowadzić do przeciążenia objętościowego).

Przemijająca lub przetrwała niewydolność serca po przebytym zawale mięśnia sercowego
Pacjenci w grupie ryzyka wystąpienia niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.
W początkowej fazie leczenia konieczna jest ścisła kontrola lekarska.

Pacjenci w podeszłym wieku
Patrz punkt 4.2.

Monitorowanie czynności nerek
Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić czynność nerek i dostosować dawkę, szczególnie w okresie początkowych tygodni leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie wymagane jest u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, stwierdzono występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).
W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego RAMVE.
Należy natychmiast rozpocząć leczenie ratujące życie. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin, a zwolnienie może nastąpić dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE ,w tym ramiprylem, zgłaszano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U pacjentów tych wstępował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Reakcje anafilaktyczne w trakcie odczulania
W związku z zahamowaniem ACE zwiększa się prawdopodobieństwo i stopień ciężkości reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych spowodowanych jadem owadów lub innymi alergenami. Przed rozpoczęciem odczulania zaleca się rozważenie okresowego przerwania stosowania ramiprylu.

Neutropenia/Agranulocytoza
Rzadko obserwowano występowanie neutropenii/agranulocytozy, jak również małopłytkowości i niedokrwistości. Zgłaszano również zahamowanie czynności szpiku. Zaleca się kontrolę liczby białych krwinek, w celu umożliwienia wykrycia możliwej leukopenii. U pacjentów w początkowej fazie leczenia, pacjentów z zaburzeniami nerek i pacjentów z wrodzoną kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty lub twardziel skóry) oraz wszystkich tych, którzy leczeni są innymi produktami leczniczymi mogącymi zmieniać obraz krwi zaleca się częstszą kontrolę (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne
Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej zwiększają występowanie przypadków obrzęku naczynioruchowego w populacji pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie nadciśnienia ze zmniejszonym stężeniem reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Kaszel

W związku ze stosowaniem inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Zwykle kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po odstawieniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorem ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne
Jeśli to możliwe, zaleca się przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl, w dniu poprzedzającym zabieg.

Hiperkaliemia
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym RAMVE, obserwowano zwiększone stężenie potasu w surowicy. Do pacjentów zagrożonych rozwojem hiperkaliemii należą: pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci w wieku powyżej 70 lat, pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą lub stosujący sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy albo prowadzące do odwodnienia, z ostrą dekompensacja serca, kwasicą metaboliczną. Jeśli równoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest uznawane za konieczne, zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Połączenia przeciwwskazane

Leczenie pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja z pewnymi błonami o wysokiej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z zastosowaniem siarczanu dekstranu, przy zwiększonym ryzyku ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). W razie konieczności podjęcia takiego leczenia należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Połączenia wymagające zachowania środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w surowicy (w tym antagoniści receptora Angiotensyny II, trimetoprim, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego wymagane jest dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi (np. leki moczopędne) i inne substancje zmniejszające ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna): można oczekiwać nasilenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 leki moczopędne).

Sympatykomimetyczne leki zwężające naczynia krwionośne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina) mogące osłabiać zmniejszające ciśnienie tętnicze działanie produktu leczniczego RAMVE: zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę komórek krwi: występuje zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz również punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, przez co mogą zwiększyć toksyczność litu. Należy monitorować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolowanie stężenia cukru we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy: spodziewać się można osłabienia działania obniżającego ciśnienie tętnicze produktu leczniczego RAMVE. Ponadto, leczenie skojarzone inhibitorami ACE i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego RAMVE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4), a stosowanie produktu leczniczego RAMVE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne odnośnie ryzyka działania teratogennego związanego z ekspozycją na inhibitory ACE w okresie pierwszego trymestru ciąży nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie obniżające ciśnienie o udowodnionym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy bezzwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA i jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne. Stwierdzono, że długotrwała ekspozycja na inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie diagnostyki ultrasonograficznej czynności nerek oraz czaszki. Noworodki urodzone przez matki, które przyjmowały inhibitor ACE, należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu oraz hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ponieważ brak wystarczających danych na temat stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego RAMVE w tym okresie (patrz punkt 5.2). Zalecane jest rozpoczęcie alternatywnego leczenia o lepiej udowodnionym profilu bezpieczeństwa odnośnie stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

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

Niektóre działania niepożądane (np. objawy zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi, takie jak zawroty głowy) mogą powodować zaburzenia zdolności pacjenta do koncentracji i reagowania, przez co stanowić mogą ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu).

Ma to miejsce szczególnie na początku leczenia lub w przypadku zmiany leczenia z innych preparatów. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych ramiprylu obejmuje przewlekły, suchy kaszel i reakcje spowodowane zmniejszeniem ciśnienia. Ciężkie działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenię/agranulocytozę.

Częstość występowania działań niepożądanych definiowana jest w następujący sposób:

Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1000,<1/100); rzadko (≥1/10 000,<1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla każdej grupy częstości przedstawiono działania niepożądane w porządku zgodnym ze zmniejszaniem stopnia ciężkości.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	- -	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatanie serca, obrzęk obwodowy	- -	- -	- -
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	- -	Eozynofilia	Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia i agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek,	- -	Niewydolność szpiku kości, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Uczucie chwiejności, parestezje, brak odczuwania smaku, zaburzenia smaku	Drżenia, zaburzenia równowagi	- -	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, uczucie pieczenia, omamy węchowe
Zaburzenia oka	- -	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek	- -	- -
Zaburzenia ucha i błędnika	- -	- -	Zaburzenie słyszenia, szumy w uszach	- -	- -
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bezproduktywny łaskoczący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej	- -	- -	- -

	zatok, duszność	nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dolegliwości brzuszne, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki zejścia śmiertelnego zgłaszane były wyjątkowo sporadycznie przy stosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w górnej okolicy brzusznej, w tym zapalenie żołądka, zaparcie, suchość jamy ustnej	Zapalenie języka	- -	Aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	- -	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność, zwiększenie ilości oddawanego moczu, zaostrzenie wcześniej występującej proteinurii, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	- -	- -	- -
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, szczególnie grudkowo-plamkowa	Sporadycznie: obrzęk naczynioruchowy, niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynio-ruchowego może doprowadzić do zejścia śmiertelnego; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	Reakcja fotowrażli-wości	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, zapalenie skóry, łuszczycopodobna, pęcherzykowata lub liszajowata wysypka na skórze lub wysypka na błonach śluzowych, łysienie,
Zaburzenia	Skórcze	Ból stawów	-	-	-

mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	mięsni, ból mięsni		-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia,	- -	- -	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, ortostatyczne zmniejszenie ciśnienia krwi, omdlenie	Nagłe zaczerwienienie	Zwężenie naczyń, zmniejszony przepływ krwi, zapalenie naczyń	- -	Objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej,	Gorączka	Osłabienie	- -	- -
Zaburzenia układu odpornościowego	- -	- -	- -	- -	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie ilości przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	- -	Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny związanej	Żółtaczka, cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby	- -	Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby, (sporadycznie dochodziło do zejścia śmiertelnego).
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	- -	Przejściowa impotencja, obniżenie libido	- -	- -	Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	- -	Uczucie przygnębienia, lęk, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym bezsenność.	Stan splątania	- -	Zaburzenia koncentracji

4.9 Przedawkowanie

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitów i niewydolność nerek. Należy prowadzić dokładną kontrolę pacjentów i zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące czynności życiowe.

Zaleca się zastosowanie takich środków, jak podstawową detoksykację (płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących) oraz środki przywracające stabilność hemodynamiczną, w tym podanie agonistów receptorów alfa-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu jest słabo usuwany z krążenia ogólnego poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.2 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: C09AA05
Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor konwertazy angiotensyny

Mechanizm działania:

Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprilu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i w tkankach enzym ten katalizuje: przemianę angiotensyny I w substancję aktywnie obkurczającą naczynia, angiotensynę II, a także rozkład bradykininy, substancję aktywnie rozszerzającą naczynia. Zmniejszenie powstawania angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na inhibitor konwertazy angiotensynowej, podawany w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem, jest mniejsza u Murzynów (Afro-Karaibskiego pochodzenia, zwykle należących do populacji z niską reniną) aniżeli u białych pacjentów.

Właściwości hipotensyjne:

Podanie ramiprylu powoduje znaczące zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Zwykle przepływ osocza przez nerki oraz wskaźnik przesączania kłębuszkowego nie ulegają znacznym zmianom. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów pojawienie się działania zmniejszającego ciśnienie po dawce pojedynczej następuje po 1 do 2 godzin po doustnym przyjęciu leku. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle po 3-6 godzinach. Działanie zmniejszające ciśnienie dawki pojedynczej zwykle utrzymuje się przez 24 godziny.

W trakcie kontynuowania leczenia ramiprylem maksymalne działanie zmniejszające ciśnienie widoczne jest na ogół po 3-4 tygodniach. Wykazano utrzymywanie się działania obniżającego ciśnienie w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego czy nadmiernego zwiększenia ciśnienia krwi (zjawiska z odbicia).

Niewydolność serca:

Skojarzony z konwencjonalną terapią środkami moczopędnymi oraz opcjonalnie z glikozydami nasercowymi ramipryl wykazywał skuteczność u pacjentów z niewydolności krążenia klasy II–IV według Klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Lek korzystnie oddziaływał na hemodynamikę serca (obniżenie ciśnienia wypełnienia lewej i prawej komory, obniżenie całkowitego oporu naczyń obwodowych, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca, poprawienie wskaźnika sercowego). Zmniejszał również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Prewencja sercowo-naczyniowa/Ochrona nerek

U ponad 9200 pacjentów, u których ramipryl został dodany do standardowego leczenia, przeprowadzono badanie dotyczące prewencji z kontrolą placebo (badanie HOPE). Badanie obejmowało pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w

następstwie albo zakrzepowej choroby układu krążenia (przebycie choroby wieńcowej serca, udaru lub choroby naczyń obwodowych), albo cukrzycy z towarzyszącym co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, niskie stężenie cholesterolu we frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości lub palenie papierosów).

Badanie wykazało, że ramipryl stosowany w monoterapii oraz terapii skojarzonej, zmniejszył w sposób istotny statystycznie częstość występowania przypadków zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru, (złożone zdarzenia pierwotne).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności 95%)	Wartość P
Wszyscy pacjenci	N=4645	N=4652	-	-
Złożone zdarzenia pierwotne	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 z jakiejkolwiek przyczyny	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 dusznicy bolesnej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Nie istotne
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 , predefiniowanym badaniu pobocznym badania HOPE obserwowano efekt dodania ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu do placebo u 3577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości chorych na cukrzycę typu 2 (z co najmniej jednym innym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka), o prawidłowym lub wysokim ciśnieniu tętniczym krwi.

Analiza podstawowa wykazała, że u 117 (6,5%) chorych z grupy otrzymującej ramipryl i 149 (8,4%) z grupy placebo rozwinęła się nefropatia, co oznacza względne zmniejszenie ryzyka o 24% przy 95% przedziale ufności [3-40], p=0,027.

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie REIN kontrolowane placebo w grupach równoległych, miało na celu ocenę wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszenie tempa przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów o prawidłowym lub wysokim ciśnieniu

tętniczym krwi (w wieku 18-70 lat), z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka w moczu > 1 i < 3 g/24 godziny) lub ciężkim (≥3 g/24 godziny) białkomoczem spowodowanym przewlekłą nefropatią niecukrzycową. Obie grupy chorych zostały następnie poddane stratyfikacji.

Analiza podstawowa pacjentów z największym białkomoczem (przedwcześnie przerwana grupa z uwagi na korzyści w ramieniu ramiprylu) wykazała, że średnia szybkość zmniejszania tempa przesączania kłębuszkowego na miesiąc była mniejsza w grupie ramiprylu niż w grupie placebo; -0,54 (0,66) w stosunku do do -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, przy p=0,038. Różnica między grupami wynosiła więc 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów z grupy ramiprylu w stosunku do 45,5% z grupy placebo (p=0,02) osiągnęła złożony drugorzędowy punkt końcowy w postaci podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (wymagana była dializa lub przeszczepienie nerki).

Prewencja wtórna po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego.

Badanie AIRE objęło ponad 2000 pacjentów z przejściowymi lub przewlekłymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczęto 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średniej15 miesięcznej obserwacji śmiertelność pacjentów w grupie ramiprylu wyniosła 16,9% a w grupie placebo 22,6%. Oznacza to zmniejszenie śmiertelności o 5,7% i zmniejszenie ryzyka względnego o 27% (przedział ufności 95% [11-40%]).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny. Na podstawie ilości wykrywanej w moczu ustalono, że wielkość wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie ulega istotnym zmianom w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny aktywny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan równowagi w osoczu po podawaniu raz na dobę przeciętnych dawek ramiprylu występuje w przybliżeniu w czasie do około czwartej doby leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami surowicy krwi w 73%, natomiast ramiprylat w 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalanie

Metabolity wydalane są głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona końcowa faza eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnym podawaniu ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin po podaniu ramiprylu w dawkach 5–10 mg i jest dłuższy po podaniu mniejszych dawek ramiprylu wynoszących 1,25–2,5 mg. Różnica ta związana jest z wysycaniem zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani metabolitów leku w mleku matki. Efekt dawek wielokrotnych jest jednak nieznany.

Pacjenci z zaburzeniami nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ulega zmniejszeniu, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu ulega spowolnieniu na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów ulega zwiększeniu. Stężenia maksymalne ramiprylatu u takich pacjentów nie różnią się jednak od obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że doustne podawanie ramiprylu gryzoniom i psom nie powoduje wystąpienia toksyczności ostrej.

Badania dotyczące przewlekłego doustnego podawania leku przeprowadzono na szczurach, psach i małpach.

U wszystkich 3 gatunków wykazano przesunięcia elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp otrzymujących dawki 250 mg/kg/dobę wykazano wyraźne powiększenie aparatu przykłębuszkowego jako wyraz aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.

Dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg dobę były dobrze tolerowane przez szczury, psy i małpy i nie powodowały wystąpienia efektów szkodliwych.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały właściwości teratogennych.

Płodność szczurów samców i samic nie ulegała zaburzeniom.

Podawanie ramiprylu w dawce dobowej 50 mg/kg mc. i większej samicom szczura w okresie ciąży i laktacji spowodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (rozszerzenie miedniczki nerkowej) u potomstwa.

Szerokie badania mutagenności, wykorzystujące szereg układów testowych nie wykazały właściwości mutagennych lub genotoksycznych ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C.
Przechowywać w opakowaniu bezpośrednim.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z Aluminium/PVC/PVDC zawierający 14 kapsułek; opakowanie zewnętrzne stanowi tekturowy kartonik zawierający 28 kapsułek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farma-Projekt Sp. z o.o.
ul. Salwatorska 14
30-109 Kraków
Polska

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

PL 17907 / 0063

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

07/09/2005

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2010