

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Pfizer, 10 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 43,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, płaskie, podłużne, niepowlekane tabletki o ściętych krawędziach, z symbolami „H” i „20” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

– Leczenie nadciśnienia tętniczego.

– Profilaktyka chorób układu krążenia: ograniczenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

– Leczenie chorób nerek:

- początkowe stadium kłębuszkowej nefropatii cukrzycowej rozpoznane na podstawie mikroalbuminurii,
- jawna nefropatia cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u osób z co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1),
- jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).

– Leczenie objawowej niewydolności serca.

– Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca. Leczenie należy rozpocząć po upływie co najmniej 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek do stosowania doustnego.

Ramipril Pfizer należy zażywać raz na dobę, o tej samej porze dnia.

Ramipril Pfizer można przyjmować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku, ponieważ nie zmienia on biodostępności produktu (patrz punkt 5.2).

Ramipril Pfizer należy połykać, popijając płynem. Tabletki nie wolno żuć ani kruszyć.

Tabletki o mocy 10 mg nie są odpowiednie dla dawek mniejszych niż 5 mg na dobę.

Ramipril Pfizer nie jest odpowiedni dla pacjentów, którzy wymagają dawek mniejszych niż 2,5 mg na dobę. Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające ramipryl w odpowiedniej dawce.

Dorośli

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Ramipril Pfizer może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów, którzy przyjmują leki moczopędne. Należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może występować zmniejszona objętość płynów i (lub) hiponatremia. Jeśli to możliwe, należy przerwać podawanie leków moczopędnych na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu Ramipril Pfizer (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem, u których nie można przerwać leczenia diuretykami, leczenie preparatem ramipryl należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W okresie późniejszym dawkowanie ramiprylu należy zmodyfikować dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić w sposób indywidualny zgodnie z charakterystyką pacjenta (patrz punkt 4.4) i wysokością ciśnienia tętniczego. Ramipril Pfizer może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych.

Dawka początkowa

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

Po podaniu dawki początkowej u pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego. U takich pacjentów zaleca się dawkę początkową 1,25 mg. Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w odstępie dwóch do czterech tygodni, stopniowo dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dopuszczalna dawka produktu Ramipril Pfizer wynosi 10 mg na dobę. Dawkę podaje się zazwyczaj raz na dobę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwojenie dawki dobowej po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, a po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach zwiększenie jej do docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 10 mg na dobę.

Patrz również punkt dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Leczenie chorób nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po 2 tygodniach należy zwiększyć dawkę do 2,5 mg, a po kolejnych 2 tygodniach – do 5 mg.

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

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po jednym lub dwóch tygodniach należy zwiększyć dawkę do 5 mg, a po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach należy ją zwiększyć do 10 mg. Dawka docelowa wynosi 10 mg.

Pacjenci z nefropatią niecukrzycową rozpoznaną na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę.

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

W zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Po 2 tygodniach należy zwiększyć dawkę do 2,5 mg, a po kolejnych 2 tygodniach należy ją zwiększyć do 5 mg.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów w stabilnym stanie, leczonych diuretykami zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę.

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę produktu Ramipril Pfizer należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania dawki maksymalnej wynoszącej 10 mg na dobę. Zaleca się podawanie produktu dwa razy na dobę.

Wtórna prewencja po ostrym zawale mięśnia sercowego i niewydolności serca

Dawka początkowa

Po upływie 48 godzin od wystąpienia zawału mięśnia sercowego u pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez 3 dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg nie jest dobrze tolerowana, należy zastosować dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez 2 dni a następnie zwiększyć ją do dawki 2,5 mg i 5,0 mg dwa razy na dobę. Jeśli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie powinno zostać przerwane.

Patrz również punkt dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Modyfikacja dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę dobową należy podwajać co jeden do trzech dni, aż do uzyskania docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Dawkę podtrzymującą należy podzielić i podawać 2 razy na dobę, jeżeli istnieje taka możliwość. Jeśli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie powinno zostać przerwane. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego jest wciąż niewystarczające. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu, zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 1,25 mg na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek powinno opierać się na klirensie kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/ dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg.
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddawanych hemodializie, ramipryl ulega dializie w bardzo małym stopniu. Dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg. Produkt należy podawać kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Ramipril Pfizer należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim. Maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg Ramiprilu Pfizer.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa produktu powinna być mniejsza, zaś zwiększanie jej powinno być wolniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i szczyplych. Należy rozważyć podanie zmniejszonej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg ramiprylu.

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub jakiegokolwiek inny lek z grupy inhibitorów ACE (konwertazy angiotensyny).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub w wyniku wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów ACE, lub antagonistów receptora angiotensyny II - AIIIRA).
- Zabiegi pozaustrojowe, w których krew narażona jest na kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Podczas ciąży nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, ani antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). O ile kontynuacja leczenia inhibitorem ACE / AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić ramipryl na inny lek hipotensyjny o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE / AIIRA należy niezwłocznie przerwać i w razie wskazań, podawać inne leki przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem*

- *Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, znaczącym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE. Ryzyko wystąpienia takiego działania niepożądanego jest szczególnie duże, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub przy pierwszym zwiększeniu dawki. W poniżej wymienionych grupach pacjentów należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Należy poddać ich nadzorowi lekarskiemu, w tym monitorowaniu ciśnienia tętniczego:

- pacjenci z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- pacjenci z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca;
- pacjenci z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej);
- pacjenci z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką;
- pacjenci z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjenci stosujący leki moczopędne);
- pacjenci z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem;
- pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi niedociśnienie.

Zaleca się na ogół, aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór soli (u chorych z niewydolnością serca takie działania trzeba jednak dokładnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Przejściowa lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.*

- *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, o ile to możliwe, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Monitorowanie czynności nerek

Przed zastosowaniem ramiprylu należy ocenić czynność nerek i kontrolować ją w trakcie leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego produkt Ramipril Pfizer należy odstawić. Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować, co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Pfizer (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny wzrasta w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Ramipril Pfizer.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Pfizer, obserwuje się hiperkaliemię. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca lub stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych leków zwiększających stężenie potasu w osoczu, lub stany takie jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeśli równoczesne stosowanie wspomnianych wyżej leków zostanie uznane za konieczne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Zgłaszano również przypadki hamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów, w celu wykrycia leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych zaleca się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

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

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Powodem może być większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza wśród osób rasy czarnej z nadciśnieniem.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano przypadki występowania kaszlu. Kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany inhibitorem ACE.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Metody leczenia pozaustrojowego, w których krew narażona jest na kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Do takich metod należą m.in. dializa lub hemofiltracja z

zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowowych (np. z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku hipotensyjnego z innej klasy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trymetoprym, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego pacjent wymaga ścisłego monitorowania stężenia potasu w surowicy.

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można spodziewać się zwiększenia ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dotyczący diuretyków).

Sympatykomimetyki wazopresyjne i inne produkty lecznicze (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne produkty lecznicze, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność tego leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie hipotensyjnego działania produktu leczniczego Ramipril Pfizer. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz wzrost kaliemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramipril Pfizer w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Ramipril Pfizer jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3).

Ciąża:

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu zagrożenia. W przypadku pacjentek planujących ciążę należy jak najszybciej zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży, chyba że kontynuacja terapii inhibitorem ACE jest konieczna. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz jeśli to konieczne, zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe. Dowiedziono, że stosowanie inhibitorów ACE/antagonistów receptorów angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywołuje fetotoksyczność u człowieka (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Jeżeli narażenie na działanie inhibitora ACE występowało od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki. Dzieci, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia niedociśnienia tętniczego, oligurii i hiperkaliemii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Nie ma dostatecznych informacji dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), dlatego nie zaleca się stosowania ramiprylu w tym okresie. Zaleca się inne leki, których

profil bezpieczeństwa podczas karmienia piersią jest lepiej określony, szczególnie gdy karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy zmniejszenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność koncentracji i reakcji pacjenta, zatem powodują zagrożenie w sytuacjach, w których takie zdolności mają szczególnie ważne znaczenie (np. kierowanie pojazdem lub obsługiwanie maszyn).

Może się to zdarzać zwłaszcza na początku leczenia lub w przypadku zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Po pierwszej dawce lub po zwiększeniu dawki doradza się pacjentowi, aby przez kilka godzin nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkimi działaniami niepożądanymi są m.in. obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającej się ciężkości.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Eozynofilia	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwnajdrowych
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżony nastrój, niepokój, nerwowość, pobudliwość nerwowa, zaburzenia snu, w tym senność	Splątanie		Zaburzenia uwagi

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, arytmia, kołatanie, obrzęki obwodowe			
<u>Zaburzenia naczyń</u>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<u>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Suchy kaszel z uczuciem łaskotania w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienia błony śluzowej nosa			
<u>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</u>	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 naczynioruchowy jelita cienkiego, bóle w nadbrzuszu, w tym niezbyt żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej

<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (w bardzo rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu)
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	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, zaostrzenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub wykwity na błonach śluzowych, łysienie
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</u>	Kurcze mięśni, bóle mięśni	Bóle stawów			
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie białkomoczu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i stężenia kreatyniny we krwi			
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido			Ginekomastia
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	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.

4.9 Przedawkowanie

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być m.in.: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie odtruwanie (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), kod ATC C09AA05.

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym katalizuje konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia - angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (jest to populacja chorych z nadciśnieniem i zazwyczaj niską aktywnością reninową osocza) niż u chorych innych ras.

Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne:

Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Zazwyczaj nie dochodzi do większych zmian przepływu osocza przez nerki i szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3-6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie zmniejszające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, uzyskane podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczne po 3—4 tygodniach. Wykazano stałość działania hipotensyjnego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

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

Niewydolność serca:

Wykazano, że ramipryl podawany wraz ze standardowymi lekami moczopędnymi i opcjonalnie również glikozydami nasercowymi, jest skuteczny u pacjentów klasy II-IV NYHA. Lek wywiera

pozytywny wpływ na hemodynamikę serca (zmniejszone ciśnienie napełniania lewej i prawej komory, zmniejszony całkowity opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa serca i poprawa wskaźnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również aktywację układów neuroendokrynych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Prewencja chorób sercowo-naczyniowych/ nefroprotekcja:

Przeprowadzono badanie prewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE) z udziałem ponad 9 200 pacjentów, w którym poza lekami standardowymi podawano również ramipryl. Do badania włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (potwierdzona mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie całkowitego cholesterolu, małe stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) lub palenie tytoniu). W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza 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: Główny wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
	%	%		
Wszyscy pacjenci	n=4,645	N=4,652		
Pierwotny złożony punkt końcowy	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 mózgu</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy</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

Celem badania MICRO-HOPE, stanowiącego część badania HOPE, była analiza wpływu podawania ramiprylu 10 mg wraz ze standardowym leczeniem w porównaniu do placebo u 3577 pacjentów w wieku przynajmniej ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku) z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem.

Analiza pierwotna wykazała, że u 117 (6,5 %) pacjentów przyjmujących ramipryl i 149 (8,4 %) pacjentów przyjmujących placebo wystąpiła nefropatia jawną, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) 24 %; 95 % CI [3-40], $p = 0,027$.

Badanie REIN, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, prowadzone w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, miało na celu dokonanie oceny wpływu stosowania ramiprylu na spowolnienie tempa utraty filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem (w wieku od 18 do 70 lat), z łagodną (średnia utrata białka z moczem > 1 i < 3 g/24 h) lub ciężką proteinurią (≥ 3 g/24 h) wywołaną przewlekłą nefropatią niecukrzycową. Obie subpopulacje zostały poddane prospektywnej stratyfikacji.

Główna analiza pacjentów z najcięższą proteinurią (obserwacja tej grupy została przerwana z powodu stwierdzonej korzyści w grupie pacjentów przyjmujących ramipryl) wykazała, że średni wskaźnik

spowolnienia tempa utraty filtracji kłębuszkowej na miesiąc był mniejszy w przypadku ramiprylu w porównaniu do placebo; -0,54 (0,66) w porównaniu do -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc, oraz około 4 ml/min/rok. U 23,1 % pacjentów przyjmujących ramipryl wystąpił złożony drugorzędowy punkt końcowy, w postaci podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowa niewydolność nerek (konieczność wykonania dializy lub przeszczepu nerki), w porównaniu do 45,5 % w grupie placebo ($p = 0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

W badaniu AIRE wzięło udział ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami niewydolności serca po przebytym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczęto 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, śmiertelność w grupie pacjentów przyjmujących ramipryl wynosiła 16,9 %, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 22,6 %. Oznacza to, że bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej wynosiła 5,7 % a redukcja ryzyka względnego 27 % (95 % CI [11-40 %]).

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 zmniejszyła ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej i dużej dawce znacząco zmniejszyła skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Nie obserwowano takiego efektu 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

Ramipryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. W oparciu o odzysk z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%, spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45 %. Ramiprylat, jedyny aktywny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu występuje po około 4 dobach leczenia.

Dystrybucja

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

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

Eliminacja

Metabolity ulegają wydaleni głównie przez nerki.

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

Stwierdzono, że po wielokrotnym podaniu ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek:

1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększania stężenia ramiprylatu w osoczu i jego wolniejszego zmniejszania się w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

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

Dzieci i młodzież

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 było 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

Stwierdzono, że podawanie doustnych dawek ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustne dawki produktu. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany obrazu krwi.

U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem jego aktywności farmakodynamicznej

Szczury, psy i małpy tolerowały dobowe dawki wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg, bez szkodliwych objawów.

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

Płodność u samic i samców szczura nie uległa pogorszeniu.

Podawanie ramiprylu w dobowych dawkach 50 mg/kg masy ciała lub większych, samicom szczura w okresie płodowym i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

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

Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Produkt leczniczy Ramipril Pfizer tabletki jest dostępny w następujących opakowaniach:

Blister (PA/ Aluminium/ PVC/ Aluminium).

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP.

Wielkości opakowań:

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

Butelka: 30 i 1000 (opakowanie szpitalne) tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

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

17282

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

2010.09.28

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

2012.09.10