

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpril, 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Wieczko kapsułki: w kolorze ciemnozielonym ze znakiem 'R'.

Korpus kapsułki: w kolorze jasnoszarym ze znakiem '10'.

Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.

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 lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
 - Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
 - Jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
 - Jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Polpril codziennie o tej samej porze dnia.

Polpril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).

Kapsułki Polpril należy przyjmować z płynami. Nie wolno ich kruszyć ani żuć.

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po włączeniu ramiprylu do leczenia może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

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

Nadciśnienie tętnicze

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Ramipryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa:

Ramipryl 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).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg na dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg ramiprylu raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

U chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dawka docelowa wynosi 10 mg.

U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę.

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki ramiprylu powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę. Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipril jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą ramiprylu należy rozpocząć tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg ramiprylu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu u dzieci nie została jeszcze ustalona.

Dostępne obecnie dane dla ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże konkretne zalecenia w sprawie dawkowania nie mogą być ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIA).
- 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 do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Polpril z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprilem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

- *Ciąża:*

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipril, nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywną formę leczenia (patrz części 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

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

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu

zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki.

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

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i(lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

W powyższych sytuacjach niezbędny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego.

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

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie 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.

Nadwrażliwość (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 ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie

rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, a także u osób w wieku >70 lat, pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, pacjentów przyjmujących inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także pacjentów z innymi zaburzeniami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia,

hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Poz austrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem dekstranu siarczanu ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Środki ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie ramiprylu: Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

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

Sole litu: 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 hipotensyjnego działania ramiprylu. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, tamsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność na początku leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4.). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3. i 4.4.).

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat terapeutyczny.

Leczenie inhibitorami ACE w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także 5.3). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zamianie innych leków na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów: Bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedo-

					krwienny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Upośledzenie słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywny, 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 stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń i ruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokciowej od jej łożyska)	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycowopodobne 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 endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego

					(SIADH)
Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktyoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwdrożdżowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Podwyższone aktywności transaminaz i(lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko).
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przenijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i nastolatków, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są podobne jak w przypadku osób dorosłych, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych jest większa u dzieci:

- Częstoskurcz, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa występują „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych oraz „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występuje „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów pediatrycznych oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) w populacji pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występują „niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów pediatrycznych oraz „rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów pediatrycznych nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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 techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykle, kod ATC C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne:

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 efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny 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 hipotensyjne.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie obniża częstość występowania 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, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18–70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem >1 i <3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. 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 (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p=0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE 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% CI, od 11% do 40%).

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

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego) w wieku 6-16 lat pacjenci otrzymywali niską, średnią lub wysoką dawkę ramiprylu w celu uzyskania osocznego stężenia ramiprylatu odpowiadającego zakresowi dawek dla pacjentów dorosłych, wynoszących 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, obliczonych na podstawie masy ciała. Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny w zakresie punktu końcowego badania w postaci obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego, gdy podawany był w najwyższej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i wysokiej dawki ramiprylu stwierdzono znaczącą redukcję skurczowego i rozkurczowego BP u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Tego efektu nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia leku, z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat (75% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), gdzie zarówno w zakresie rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego odnotowano niewielki ponowny wzrost, ale nie istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: niskiej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) i wysokiej (5 mg – 20 mg), obliczonych na podstawie masy ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności odpowiedzi na leczenie od dawki w badanej populacji pediatrycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom 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, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty 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.

Eliminacja

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 niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Laktacja:

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg, nie wykryto ramiprylu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym krwi, w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek wynoszących od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Szczytowe stężenie ramiprylatu w osoczu występowało w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu wysoce korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), jak również dawki ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z rosnącym wiekiem dzieci w każdej grupie dawkowania.

Stosowanie dawki wynoszącej 0,05 mg/kg u dzieci pozwalało osiągnąć poziom ekspozycji porównywalny ze stopniem ekspozycji u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg.

Stosowanie dawki wynoszącej 0,2 mg/kg u dzieci pozwalało uzyskać poziom ekspozycji wyższy niż po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg na dobę u osób dorosłych.

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 na 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 na dobę.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. U szczurów obu płci nie doszło do upośledzenia 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.

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

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki:

Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Woda

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygokarmin (E132)

Tusz: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, amonu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10, 14, 20, 28 (4x7), 28 (2x14), 30, 42, 50, 98 i 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12744

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.05.2010 r.

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

22.04.2019 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z decyzją RMS z dn. 22.04.2019 r.