

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramicor, 2,5 mg, tabletki

Ramicor, 5 mg, tabletki

Ramicor, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Każda tabletką zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki Ramicor, 2,5 mg z plamkami koloru różowego do czerwonego, 8,1x4,1x3,1 mm, podłużne z symbolami „R” i „18” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki Ramicor, 5 mg z plamkami koloru jasnożółtego do żółtego, 8,1x4,1x3,15 mm, podłużne z symbolami „R” i „19” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki Ramicor, 10 mg z plamkami koloru jasnożółtego do żółtego, 12,1x6,0x3,75 mm, podłużne z symbolami „R” 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.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii,
 - jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1),

- jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawałe 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 zawałe).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie produktu Ramicor codziennie o tej samej porze.

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

Produkt Ramicor należy połykać popijając płynem. Tabletek nie żuć ani nie kruszyć.

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu leczenia produktem Ramicor 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 produktem Ramicor (patrz punkt 4.4).

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Produkt Ramicor 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

Produkt Ramicor powinien być włączany do leczenia stopniowo w dawce początkowej 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 odstępie dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu Ramicor wynosi 10 mg/dobę. Dawkę podaje się zazwyczaj raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Ramicor 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 lub dwóch tygodniach leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodniach zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg produktu Ramikor raz na dobę.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa:

Zalecana dawka początkowa produktu Ramikor 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 pacjentów z cukrzycą z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa:

Zalecana dawka początkowa produktu Ramikor 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 produktu Ramikor do 5 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dobowa dawka docelowa wynosi 10 mg.

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

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Ramikor 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, leczonych diuretykami, zalecana dawka początkowa produktu Ramikor wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu Ramikor powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zalecane 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 dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, poddawanych hemodializie, ramipril ulega dializie w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

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

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 w bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zmniejszonej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ramiprylu u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów ACE (konwertazy angiotensyny).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIRA).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramicor 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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Leki z grupy inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagonistów receptorów angiotensyny II (ang.: *Angiotensin II Receptor Antagonists*, AIIRA) nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA 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/AIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywną formę leczenia (patrz punkty 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 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 monitorować ciśnienie tętnicze:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną 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.

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

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

- *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

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 cylazaprylu. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem 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.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

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

stosowania produktu Ramicor przed odczulaniem.

Monitoring elektrolitów: Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwuje się hiperkaliemię. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku > 70 lat, osoby z niekontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicią metaboliczną. Jeżeli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitoring elektrolitów: Hiponatremia

U pacjentów leczonych ramiprylem zaobserwowano zespół niewłaściwego wchłaniania wazopresyny (ang. *Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone (SIADH)*) oraz towarzyszącą mu hiponatremię. Zaleca się regularne badanie poziomu sodu w surowicy krwi u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których występuje ryzyko hiponatremii.

Stężenie potasu w surowicy

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 trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, 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 i agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia i agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole są zalecane 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 punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż u innych ras.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras, 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. Kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń

niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane skojarzenia

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

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy ściśle monitorować stężenie potasu w surowicy.

Trimetoprim, występujący również w produktach złożonych z sulfametoksazolem (kotrimoksazol): u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE z trimetoprimem lub jego produktami złożonymi z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol) obserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii.).

Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje mogące zmniejszać ciśnienie krwi (np. azotany, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dotyczący diuretyków).

Sympatykomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu Ramicor: zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

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

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

Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę: mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: należy spodziewać się zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu Ramicor. Ponadto, 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 sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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 cylazaprylem 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 cylazapryl 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 cylazaprylem 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 wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Produkt Ramicor nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne, dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży, nie są rozstrzygające; 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 zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy zastosować alternatywny schemat terapeutyczny.

Dowodzono, że leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje fenotoksyczność u człowieka (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). Jeśli narażenie na działanie inhibitora ACE występowało od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane czy nie wystąpi u nich hipotonia, oliguria i hiperkaliemia (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), ramipryl nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

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 do koncentracji i reagowania stanowią zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów mechanicznych lub obsługiwane maszyn).

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia lub po zmianie dotychczas stosowanych produktów na ramipril. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

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

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

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwdziałowych

<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>					Zespół niewłaściwego wchłaniania wazopresyny (ang. <i>Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone</i> (SIADH))
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Splątanie		Zaburzenia uwagi
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, Zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre 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 naczyniowe</u>	Niedociśnienie, hipotonia	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń,		Objaw Raynauda

	ortostatyczna, omdlenie		hipoperfuzja, zapalenie naczyń		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmierci były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestaty- czną, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	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 paznokcia od łożyska)	Nadwrażli- wość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub

					śluzówkach, wypadanie włosów
<u>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</u>	Skurcze mięśni, ból mięśniowy	Bóle stawów			
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<u>Zaburzenia układu rozdrocznego i piersi</u>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych przebadano 325 pacjentów w wieku od 2 do 16 lat w celu określenia bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci. Stwierdzono, że podczas gdy występujące działania niepożądane i ich natężenie są podobne do tych występujących u dorosłych, to u dzieci ich częstotliwość jest większa:

- tachykardia, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa; często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży oraz niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dorosłych.
- zapalenie spojówek: często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (tj. $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u dorosłych.
- drżenie i pokrzywka: niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (tj. $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) u dorosłych.

Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

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

Leczenie przedawkowania

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające.

Zalecane metody obejmują głównie odtruwanie (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki przywracające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). 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 dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia - angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj, odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u chorych innych ras.

Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu powoduje wyraźne obniżenie obwodowego oporu tętniczego. Zazwyczaj nie stwierdza się większych zmian w przepływie osocza przez nerki oraz w szybkości przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności pracy serca.

U większości pacjentów początek działania hipotensyjnego pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem jest widoczny zwykle po 3-4 tygodniach. Wykazano, że w przypadku terapii długoterminowej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie wywołuje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego (zjawiska 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 serca (zmniejszone ciśnienie napęnlania lewej i prawej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa oraz poprawa wskaźnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym i działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie prewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub z cukrzycą z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie całkowitego cholesterolu, zmniejszone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości lub palenie tytoniu). W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza 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)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n = 4 645	n = 4 652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,7-0,86)	<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 leczenia w porównaniu do placebo u 3577 pacjentów w wieku przynajmniej ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości z cukrzycą

typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem.

Pierwotna analiza wykazała, 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, wieloośrodkowe badanie randomizowane, prowadzone w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, miało na celu dokonanie oceny wpływu stosowania ramiprylu na spowolnienie tempa zmniejszenia 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 grupy pacjentów zostały poddane prospektywnej stratyfikacji.

Główna analiza pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w grupie leczonej ramiprylem) wykazała, że średni wskaźnik spowolnienia tempa zmniejszenia filtracji kłębuszkowej na miesiąc był niższy 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 ($p = 0,02$).

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

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

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

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

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

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

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było rozpoczynane 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%]).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (73% z nadciśnieniem pierwotnym) w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali albo małą, średnią albo dużą dawkę 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 czterotygodniowej terapii, ramipryl okazał się nieskuteczny w zmniejszaniu ciśnienia skurczowego w punkcie końcowym, ale w największej dawce skutecznie zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej i dużej dawce znacząco zmniejszał skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Takiego działania leku nie stwierdzano 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 (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

Wchłanianie

Ramipryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56%, a obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. 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 od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu występuje około 4. doby 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 diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalone 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 faza końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i był dłuższy dla mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

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

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów było podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się jednak od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki. Nie jest jednak znany efekt działania dawek wielokrotnych.

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 mc./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 mc./dobę, 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 mc. lub większych, samicom szczura w okresie płodowym i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

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

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 112)
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101)
Skrobia żelowana kukurydziana
Żelaza tlenek żółty (E 172) (5 mg i 10 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (2,5 mg)
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) lub blister OPA/Aluminium/PE/środek pochłaniający wilgoć/HDPE/Aluminium) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Ramicor 2,5 mg: 28, 30, 56, 90, 100 tabletek
Ramicor 5 mg: 14, 28, 30, 56, 90, 100 tabletek
Ramicor 10 mg: 28, 30, 56, 90, 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21566, 21567, 21568

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

07.11.2013

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

28.10.2023 r.