

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oriram, 2,5 mg, tabletki

Oriram, 5 mg, tabletki

Oriram, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oriram, 2,5 mg

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Oriram, 5 mg

Każda tabletka zawiera 5 mg ramiprylu.

Oriram, 10 mg

Każda tabletka zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Oriram, 2,5 mg

Każda tabletka zawiera 10,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Oriram, 5 mg

Każda tabletka zawiera 20,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Oriram, 10 mg

Każda tabletka zawiera 41,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Oriram, 2,5 mg

Jasnożółta do żółtej, płaska o skośnych krawędziach, okrągła tabletka niepowlekana z wytłoczonymi oznaczeniami „H” i „18”, oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej. Średnica – 5,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Oriram, 5 mg

Jasnoróżowa, nakrapiana, płaska o skośnych krawędziach, okrągła tabletka niepowlekana z wytłoczonymi oznaczeniami „H” i „19”, oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej. Średnica – 6,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Oriram, 10 mg

Biała lub prawie biała, płaska o skośnych krawędziach, okrągła tabletka niepowlekana z wytłoczonymi oznaczeniami „H” i „20”, oddzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej. Średnica – 8,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie)
- 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
- jawna cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa, stwierdzona 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 na dobę (patrz punkt 5.1).

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca:

zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Oriram może wystąpić niedociśnienie; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne należy odstawić 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Oriram (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie zaprzestano stosowania diuretyków, leczenie produktem leczniczym Oriram należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu leczniczego Oriram należy ustalać w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy dostosować indywidualnie, zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta (patrz punkt 4.4) i uzyskaną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Oriram może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

Dawkę produktu leczniczego Oriram należy zwiększać stopniowo, zalecana dawka początkowa to 2,5 mg na dobę.

U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecane jest rozpoczynanie leczenia od dawki 1,25 mg, pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w odstępie dwóch do czterech tygodni w celu stopniowego osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dawka produktu leczniczego Oriram wynosi 10 mg na dobę. Lek jest zazwyczaj podawany w pojedynczej dawce dobowej.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki dobowej do 2,5 mg po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Pacjenci z cukrzycą i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki dobowej do 5 mg po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dawka docelowa wynosi 10 mg na dobę.

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

Dawka początkowa

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

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się 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 w stanie stabilnym po zastosowaniu leku moczopędnego zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę ramiprylu należy zwiększać stopniowo, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni, do osiągnięcia maksymalnej dawki 10 mg na dobę. Zaleca się podawanie dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjenta w stanie stabilnym klinicznie i hemodynamicznie, po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego, należy podać dawkę początkową wynoszącą 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy doby. Jeśli dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwie doby 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.

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać, podwajając ją w odstępach od jednej do trzech dób, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej 5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli jest to możliwe dawkę podtrzymującą należy podawać 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 (klasy IV wg NYHA) 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. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie ma potrzeby dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie ma potrzeby dostosowywania 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;
- pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani hemodializoterapii: ramipryl jest usuwany przez dializę w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem należy rozpoczynać tylko pod ścisłym nadzorem lekarza, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg ramiprylu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zastosować mniejszą dawkę początkową, którą należy zwiększać bardziej stopniowo ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ramiprylu u dzieci i młodzieży. Obecnie dostępne dane dotyczące ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Oriram codziennie o tej samej porze.

Produkt leczniczy Oriram może być stosowany przed, w trakcie lub po posiłku, ponieważ przyjmowanie posiłków nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2).
Tabletki należy połykać popijając płynem, nie wolno ich kruszyć ani żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II - AIIRA).

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 punkty 4.4 i 4.6).

Nie wolno stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub w stanie niestabilnym hemodynamicznie.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Oriram z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Oriram 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

Specjalne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl lub AIIRA w okresie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE lub AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE lub AIIRA należy natychmiast przerwać, a jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie narażeni na niedociśnienie

Pacjenci ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron

U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron istnieje zwiększone ryzyko nagłego, znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, szczególnie, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także podczas pierwszego zwiększenia dawki.

Znaczne pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron, wymagające nadzoru medycznego, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego, występuje w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu bądź odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, z drugą czynną nerką,

- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub hiponatremia (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Zazwyczaj przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub hiponatremii (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody na to, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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 podwójna blokada układu RAA jest bezwzględnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty oraz często kontrolować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

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

Przemijająca lub przewlekła niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia
Rozpoczęcie leczenia wymaga ścisłego nadzoru lekarza.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

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

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie należy dostosowywać 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

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wILDagliptynę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy przerwać leczenie ramiprylem.

Należy natychmiast zastosować leczenie ratunkowe oraz obserwować pacjenta przez przynajmniej 12 do 24 godzin i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

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 produktu leczniczego Oriram. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Oriram 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 rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem odnotowano przypadki hiperkaliemii. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolnością nerek, wiek >70 lat, niekontrolowana cukrzyca, przyjmowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu), a także zaburzenia, takie jak odwodnienie, ostra dekompensacja serca i kwasica metaboliczna. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

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).

Hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z następczą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Do rzadko obserwowanych zaburzeń należą neutropenia i (lub) agranulocytoza, jak również małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano także zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy regularnie oznaczać liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze oznaczanie jest zalecane na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które mogą wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 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 większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Poz austrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego stosowania 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).

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 produktem leczniczym Oriram 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 produkt leczniczy Oriram 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 produktem leczniczym Oriram 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.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzydyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):
Zwiększone ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.2 *Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi*).

Sympatykomimetyki zwężające naczynia i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu:
Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Allopurydol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:
Zwiększenie prawdopodobieństwa reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może spowodować nasilenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

Mogą występować objawy hipoglikemii. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

Może wystąpić osłabienie przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na inhibitor ACE lub AIIRA w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia; patrz również punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne oceniające czynność nerek i budowę czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy uważnie obserwować, ponieważ może wystąpić niedociśnienie, skąpomocz i hiperkaliemia (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się podawania produktu Oriram podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), ponieważ brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w tym okresie. Wskazane jest stosowanie innych leków, o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia 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 zaburzać zdolność pacjentów do koncentracji i reagowania, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Objawy niepożądane mogą wystąpić szczególnie na początku leczenia oraz podczas zmiany leczenia. 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 bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco:

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

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

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		eozynofilia	leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne					zespół niewłaściwego wydzielania

					hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia potasu we krwi	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność	spłatanie		zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	parestezja, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, brak czucia smaku, zaburzenia smaku	drżenie, zaburzenia równowagi		niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno (TIA), zaburzenia psychoruchowe, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia słuchu, szum uszny		
Zaburzenia serca		niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	nagłe zaczerwienienie twarzy	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych		objaw Raynauda
Zaburzenia	suchy,	skurcz			

układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	oskrzeli, w tym zaostrenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	zapalenie trzustki (w sporadycznych przypadkach zakończone zgonem podczas stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej	zapalenie języka		aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności transaminaz i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (sporadycznie zakończone zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, zwłaszcza plamkowo-grudkowa	obrzęk naczyńioruchowy - w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńioruchowym może zakończyć się	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokcia od łożyska)	reakcje nadwrażliwości na światło	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, zapalenie skóry o typie łuszczycy,

		zgonem; świąd, nadmierne pocenie się			wysypka o typie pęcherzycy lub liszaja na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból mięśni	ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi			
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		przemijająca impotencja, obniżenie libido			ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	gorączka	osłabienie		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu było monitorowane w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży, w wieku od 2 do 16 lat. Podczas gdy rodzaj i nasilenie działań niepożądanych jest podobne do obserwowanych u dorosłych, częstość występowania następujących działań niepożądanych jest większa u dzieci:

Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i zapalenie błony śluzowej nosa - często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u dorosłych.

Zapalenie spojówek – często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży oraz rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych.

Drżenie i pokrzywka - niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) u dzieci i młodzieży oraz rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa 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 181 C

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 przedawkowania inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. Należy monitorować stan pacjenta oraz wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to przede wszystkim usunięcie substancji czynnej z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie alfa₁-adrenomimetyków lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, preparaty proste, kod ATC: C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy, substancji o działaniu rozkurczającym naczynia. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w tętnicach obwodowych. Nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe staje się wyraźne po upływie 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia pojedynczej dawki leku. Maksymalne działanie występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia pojedynczej dawki leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku ciągłego podawania ramiprylu występuje zazwyczaj w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas leczenia długotrwałego (trwającego 2 lata).

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego i znacznego zwiększenia ciśnienia tętniczego (działanie z odbicia).

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów z niewydolnością serca klasy II–IV wg NYHA, leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę serca (zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory, zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększenie pojemności minutowej serca oraz poprawa wskaźnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również pobudzenie neuroendokrynne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa i (lub) działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo, dotyczące profilaktyki (badanie HOPE), w którym dodawano ramipryl do standardowego leczenia u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym 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, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, pojedynczo i łącznie (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość współczynnika p
Wszyscy pacjenci	n=4 645	n=4 652		
Pierwszorzędowe 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	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS

dławicy piersiowej				
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 zdefiniowane badanie cząstkowe 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 sercowo-naczyniowego), 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 względnej redukcji ryzyka RRR 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$. W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu REIN, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo oceniano wpływ leczenia ramiprylem na szybkość zmniejszania się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów (w wieku 18–70 lat) z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym, z łagodnym (tj. średnie wydalenie białka z moczem >1 i <3 g/24h) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24h) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa z badaniem zakończonym wcześniej ze względu na korzyści z leczenia ramiprylem) wykazała, iż średnie tempo zmniejszania GFR w ciągu miesiąca było mniejsze u pacjentów leczonych ramiprylem niż w grupie placebo: $-0,54$ (0,66) wobec $-0,88$ (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła zatem $0,34$ [0,03–0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło drugorzędowy, złożony punkt końcowy (podwojenie początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowa niewydolność nerek - konieczność hemodializy lub przeszczepienia nerki), wobec 45,5% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,02$).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Do badania AIRE włączono ponad 2 000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było rozpoczynane po 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy, śmiertelność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów otrzymujących placebo 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie śmiertelności o 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka o 27% (95% CI, [11-40%]).

Inne badania

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmestartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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 mają również znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego 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, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem 244 dzieci w wieku 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (w 73% pierwotnym) pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, tak aby uzyskać stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadające zakresowi dawek u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Po 4 tygodniach ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem.

Takiego działania leku nie stwierdzano w trwającym 4 tygodnie randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym odstawiano lek, z udziałem 218 dzieci w wieku 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem), w którym rozkurczowe i skurczowe wartości ciśnienia tętniczego wykazywały umiarkowane zwiększenie „z odbicia”, jednak bez istotnego statystycznie powrotu do wartości początkowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek (mała dawka [0,625 mg - 2,5 mg], średnia dawka [2,5 mg - 10 mg] lub duża dawka [5 mg - 20 mg] ramiprylu w przeliczeniu na masę ciała). Ramipryl nie wykazywał liniowej zależności reakcji od dawki w badanej populacji dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu osiągane jest w ciągu jednej godziny. Stopień wchłaniania, określony na podstawie odzysku z moczu, wynosi przynajmniej 56%, a obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność czynnego metabolitu - ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu, jedyne czynnego metabolitu ramiprylu, jest osiągane po 2 do 4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym, w przypadku stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę, jest osiągane około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz do estru diektopiperazynowego, kwasu diektopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalone 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, z bardzo małym stężeniem w osoczu. Po wielokrotnym podaniu ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5 do 10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25 do 2,5 mg. Różnica jest związana z ulegającą wysyceniu zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu ani jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza 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 zmniejszoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów zwiększa się. Maksymalne stężenie ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różni się od stężenia stwierdzanego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Pojedyncza doustna dawka 10 mg ramiprylu powoduje niewykrywalne stężenie w mleku matki. Nie jest jednak znany wpływ dawek wielokrotnych.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne ramiprylu badano w grupie 30 dzieci w wieku 2 do 16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg, z nadciśnieniem tętniczym. Po dawkach od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 3 godzin. Klirens ramiprylatu wykazywał istotną korelację z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$) oraz z dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się, wraz ze zwiększaniem się wieku dzieci w grupie każdej dawki. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci powodowała całkowity wpływ leku na organizm porównywalny z osiąganym u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci prowadziła do całkowitego wpływu leku na organizm, większego niż maksymalna zalecana dawka 10 mg na dobę u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności po doustnym podawaniu ramiprylu u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania dotyczące przewlekłego doustnego podawania ramiprylu na szczurach, psach i małpach. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, podczas stosowania dawek dobowych 250 mg/kg mc./dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0; 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę, bez szkodliwego wpływu. U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej na szczurach, królikach i małpach nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do zaburzenia płodności.

Podawanie ramiprylu samicom szczura w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa w przypadku dawek dobowych większych lub równych 50 mg/kg mc.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

2,5 mg

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Kroskarmeloza sodowa
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sodu stearylofumarat

5 mg

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Kroskarmeloza sodowa
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu stearylofumarat

10 mg

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

2,5 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 i 100 tabletek

5 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 i 500 tabletek

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 500 tabletek

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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oriram 2,5 mg: 24243
Oriram 5 mg: 24244
Oriram 10 mg: 24245

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05/09/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.12.2018