

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dopril, 2,5 mg, tabletki

Dopril, 5 mg, tabletki

Dopril, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu.

Każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 10,8 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 21,7 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 43,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Dopril 2,5 mg tabletki:

Jasnożółte do żółtych, płaskie o ściętych krawędziach, okrągłe niepowlekane tabletki z wytłoczonymi oznaczeniami "H" i "18", przedzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletki może być podzielona na dwie równe dawki.

Dopril 5 mg tabletki:

Jasnoróżowe, kolorowe, plamiste, płaskie o ściętych krawędziach okrągłe niepowlekane tabletki z wytłoczonymi oznaczeniami "H" i "19", przedzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki może być podzielona na dwie równe dawki.

Dopril 10 mg tabletki:

Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe o ściętych krawędziach, niepowlekane tabletki z wytłoczonymi oznaczeniami "H" i "20", przedzielonymi linią podziału po jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki może być podzielona na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

– Leczenie nadciśnienia tętniczego.

– Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie);
- cukrzycą z przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

– Leczenie chorób nerek:

- Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej, stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
 - Jawna nefropatia cukrzycowa 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 – ramipryl należy zastosować w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie – tylko pacjenci dorośli

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Dopril może wystąpić niedociśnienie tętnicze, którego prawdopodobieństwo jest większe u pacjentów, u których stosowane są leki moczopędne. 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 ramiprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić diuretyku, leczenie produktem Dopril należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu Dopril należy ustalać w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić indywidualnie zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i uzyskaną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Dopril 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:

Leczenie należy rozpoczynać stopniowo, od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg ramiprylu na dobę. W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 1,25 mg, pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę można podwajać w odstępie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Maksymalna dawka podtrzymująca to 10 mg ramiprylu na dobę. Zazwyczaj produkt leczniczy podawany jest w pojedynczej dawce dobowej.

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

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

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku 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.

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

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

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

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

Dawka początkowa:

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji leku 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, których stan ustabilizowano podczas podawania diuretyków, zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca:

Dawkę leku należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zaleca się podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Profilaktyka wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego powikłanym niewydolnością serca

Dawka początkowa:

Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym. Dawka ta wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy doby. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg nie jest tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwie doby, a następnie zwiększyć dawkę do 2,5 mg i kolejno do 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:

Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać, podwajając ją w odstępach od jednej do trzech dób, aż do osiągnięcia 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 stosowanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg raz na dobę. Podczas zwiększania dawki należy zachować szczególną ostrożność.

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):

- klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min - nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- klirens kreatyniny 30–60 ml/min - nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę), maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- klirens kreatyniny 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 podać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Dopril można rozpoczynać tylko pod ścisłym nadzorem lekarza. Maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zastosować mniejszą dawkę początkową i bardziej powoli ją zwiększać z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub wyniszczonych. Należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ramiprylu u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Dopril codziennie o tej samej porze. Produkt leczniczy Dopril może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2)

Produkt leczniczy Dopril należy przyjmować popijając płynem. Tabletek nie należy kruszyć ani żuć.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA)).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).

- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej 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 leków zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczyna

leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub AIIRA w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem

- Pacjenci ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron:

Pacjenci ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron są w grupie ryzyka wystąpienia ostrego, znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE. Ryzyko to jest szczególnie duże, jeśli inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znacznego pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron, wymagającego nadzoru medycznego, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, jeśli występuje druga czynna nerka,
- 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 wywołując niedociśnienie.

Na ogół przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych (u pacjentów z niewydolnością serca należy rozważyć takie postępowanie z powodu ryzyka przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- Pacjenci w podeszłym wieku:

Patrz punkt 4.2.

- Podwójna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA):

Istnieją dowody, iż 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 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.

Zabiegi chirurgiczne

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

Monitorowanie czynności nerek

Należy kontrolować czynność nerek przed i w trakcie leczenia, a także podczas dostosowywania dawki, zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko jego wystąpienia jest większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR (temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyna lub racękadotryl.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić produkt leczniczy Dopril. Należy bezzwłocznie zastosować leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez przynajmniej 12 do 24 godzin, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Dopril, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez takich objawów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Dopril przed odczulaniem.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Dopril opisywana była hiperkaliemia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, podeszły wiek (> 70 lat), źle kontrolowana cukrzyca, przyjmowanie soli potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas i innych substancji czynnych, które zwiększają stężenie potasu w osoczu oraz zaburzenia, takie jak odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca lub kwasica metaboliczna. Jeśli wskazane jest stosowanie wyżej wymienionych substancji z inhibitorem ACE, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

U niektórych pacjentów otrzymujących ramipryl obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z następczą hiponatremią. Zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/ agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w obrazie krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w osoczu w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Kaszel jest zazwyczaj suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy- galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z 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).

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Pozaustrojowe 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 z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim lub trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna):

może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczna jest ścisła kontrola stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):

należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 *Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi*).

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

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:

zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może zwiększyć działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu w osoczu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

należy uwzględnić możliwość osłabienia działania rzeciwadciśnieniowego produktu Dopril. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-4:

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

Racekadotryl:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów endopeptydazy obojętnej (NEP), takich jak racekadotryl może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na inhibitory ACE 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 także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpi od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dopril podczas karmienia piersią, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w tym okresie. Zaleca się inne leki, z lepiej ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

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 koncentracji i reagowania, co stanowi zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Ich wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne na początku leczenia oraz po zamianie dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do profilu bezpieczeństwa ramiprylu należy 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/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco:

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 każdej kategorii częstości działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

Często

Niezbyt często

Rzadko

Bardzo rzadko

Częstość nieznana

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Eozynofilia

Zmniejszenie liczby leukocytów (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 lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwjądrowych

Zaburzenia endokryno-logiczne

Zespół nieprawidłowego 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, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność

Splątanie

Zaburzenia uwagi

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata smaku, zaburzenia smaku

Drżenie, zaburzenia równowagi

Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie

Zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Zaburzenia słuchu, szumy uszne

Zaburzenia serca

Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie

Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
Zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zapalenie naczyń

Objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność
Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty

Zapalenie trzustki (wyjątkowo donoszono o przypadkach zgonów u pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń i ruchowy 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 enzymów wątrobowych

i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej

Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów

Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (w bardzo rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka, zwłaszcza plamkowo-grudkowa

Obrzęk naczyń i ruchowy: w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyń i ruchowym może zakończyć się zgonem, świąd, nadmierne pocenie się

Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza - oddzielenie się paznokcia od łożyska

Reakcje nad-wrażliwości na światło

Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, zapalenie skóry o typie łuszczycy, wysypka na skórze lub błonach śluzowych o typie pęcherzyca lub liszaja, wypadanie włosów

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Kurcze mięśni, ból mięśniowy

Ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Przemijające zaburzenia wzwodu, zmniejszenie libido

Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból w klatce piersiowej, zmęczenie

Gorączka

Oslabienie

Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu był oceniany w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 325 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat. Chociaż rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, jednak następujące działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży:

- Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt błony śluzowej nosa występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występowało często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u pacjentów dorosłych.

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

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.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Należy monitorować stan pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to przede wszystkim usunięcie substancji czynnej z organizmu (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz przywrócenie stanu stabilnego hemodynamicznie, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, preparaty proste

Kod ATC: C09 AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reniny w osoczu) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w tętnicach obwodowych.

Zasadniczo nie występują większe zmiany w przepływie osocza przez nerki ani we współczynniku przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej bez kompensacyjnego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu dawki pojedynczej jest zauważalne po 1 - 2 godzinach od przyjęcia, a maksymalne staje się zazwyczaj w ciągu 3 do 6 godzin od przyjęcia. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stałego stosowania ramiprylu uzyskuje się zazwyczaj po 3 - 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia, trwającego 2 lata.

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

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu u pacjentów z niewydolnością serca klasy II–IV wg NYHA, podawanego w uzupełnieniu standardowego leczenia diuretykami i ewentualnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę (obniżenie ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększenie pojemności minutowej oraz poprawa współczynnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również aktywność neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/ Działanie ochronne na nerki:

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (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 o małej gęstości (HDL) lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, zarówno oddzielnie, jak i łącznie (pierwszorzędowy złożony punkt końcowy).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N=4645	N=4652		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Zawał mięśnia sercowego</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Udar</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon ze wszystkich przyczyn</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Powikłania związane z cukrzycą</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną podgrupę badania HOPE, oceniano wpływ dodania ramiprylu w dawce 10 mg do stosowanego schematu leczenia 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 zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) o 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$.

W badaniu REIN, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych, oceniano wpływ leczenia ramiprylem na zmniejszanie się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów (w wieku 18–70 lat) z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym, z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem > 1 i < 3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.),

wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. Obie grupy pacjentów prospektywnie stratyfikowano.

Główna analiza w grupie pacjentów z ciężkim białkomoczem (badanie w tej grupie przerwano wskutek stwierdzonej korzyści w grupie pacjentów otrzymujących ramipryl) wykazała, że średnia szybkość zmniejszania GFR na miesiąc była niższa w przypadku ramiprylu niż placebo: $-0,54$ ($0,66$) wobec $-0,88$ ($1,03$) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła $0,34$ [$0,03$ – $0,65$] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepienia nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan 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 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

W badaniu AIRE uczestniczyło ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale 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 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 zmniejszenie ryzyka względnego o 27% (95% CI, 11% - 40%).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu, w przeliczeniu na masę ciała, do osiągnięcia stężenia ramiprylatu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u dorosłych w zakresie dawek 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia, ramipryl okazał się nieskuteczny w osiągnięciu punktu końcowego, dotyczącego obniżenia ciśnienia skurczowego, ale w największej dawce obniżał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej

i dużej dawce znacząco zmniejszał skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Nie obserwowano takiego działania podczas stopniowego zmniejszania dawki w czterotygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu dotyczącym odstawiania ramiprylu z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), gdzie wartości zarówno rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi uległy niewielkiemu efektowi z „odbicia”, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny statystycznie, w przypadku wszystkich trzech przebadanych dawek ramiprylu, w przeliczeniu na masę ciała: małej (0,625 mg - 2,5 mg), średniej (2,5 mg - 10 mg) lub dużej (5 mg - 20 mg). W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności reakcji od dawki w badanej populacji pediatrycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenie maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane jest w ciągu jednej godziny. Na podstawie odzysku z moczu wyznaczono stopień wchłaniania na co najmniej 56%; spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenie maksymalne ramiprylatu, jedynego czynnego metabolitu ramiprylu, jest osiągane po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas podawania raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, ulegające wysyceniu wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu.

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydalenie 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, zmniejszającego 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, z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie

pacjentów jest zwiększone. Stężenie maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różni się od stężenia stwierdzanego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała > 10 kg z nadciśnieniem tętniczym. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl był 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 narażenia porównywalny do stwierdzanego u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci spowodowała narażenie większe niż u dorosłych dla maksymalnej zalecanej dawki 10 mg na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania przewlekłego doustnego podawania ramiprylu u szczurów, psów i małp. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, w przypadku stosowania dawek dobowych wynoszących 250 mg/kg/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do zaburzenia płodności.

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

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem szeregu układów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dopril 2,5 mg tabletki:

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

Dopril 5 mg tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Kroskarmeloza sodowa

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Sodu stearylofumarany

Dopril 10 mg tabletki:
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Kroscarmeloza sodowa
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

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

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 28, 30, 56 i 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kielczowska 2
55-095 Mirków
Polska

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

2,5 mg – 23959
5 mg – 23960
10 mg – 23961

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-05-08

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