

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piramil 5 mg 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Podłużna tabletki (15 x 6,5 mm), nakrapiana, jasnoróżowa, z nacięciem po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego (z chorobą niedokrwienną serca lub udarem mózgu, lub z chorobą naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka dla choroby sercowo-naczyniowej (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
 - jawną cukrzycową nefropatię kłębuszkową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka dla choroby sercowo-naczyniowej (patrz punkt 5.1)
 - jawną niecukrzycową nefropatię kłębuszkową, w której białkomocz wynosi co najmniej 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po ostrej fazie zawału mięśnia sercowego. Produkt leczniczy należy włączyć do leczenia po upływie 48 godzin od ostrej fazy zawału.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Piramil 5 mg codziennie o tej samej porze dnia. Tabletki można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż pokarm nie zmienia biodostępności produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Tabletki należy popijać płynem. Nie wolno ich żuć ani kruszyć.

Dorośli

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia produktem Piramil 5 mg może wystąpić niedociśnienie tętnicze; jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy

zachować ostrożność, gdyż w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

Jeśli to możliwe, leki moczopędne należy odstawić 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Piramil 5 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie odstawiono leku moczopędnego, leczenie produktem Piramil 5 mg należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu Piramil 5 mg należy ustalać w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy zindywidualizować w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Produkt Piramil 5 mg może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

Dawka początkowa

Produkt Piramil 5 mg należy włączać do leczenia stopniowo, z zalecaną dawką początkową 2,5 mg na dobę. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie dawki początkowej 1,25 mg i rozpoczęcie leczenia pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać co 2 do 4 tygodni w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego; maksymalna dozwolona dawka produktu Piramil 5 mg wynosi 10 mg/dobę. Produkt leczniczy podaje się zwykle raz na dobę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym lub dwóch tygodniach leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie jej do docelowej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg produktu Piramil 5 mg raz na dobę.

Patrz także wyżej dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Leczenie choroby nerek

U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią:

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Piramil 5 mg wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Po dwóch tygodniach leczenia zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę, a po kolejnych dwóch tygodniach do 5 mg.

U pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Po jednym lub dwóch tygodniach leczenia zaleca się podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę, a po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach do 10 mg. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.

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

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Piramil 5 mg wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Ustalanie dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Po dwóch tygodniach zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę, a po kolejnych dwóch tygodniach do 5 mg.

Objawowa niewydolność serca

Dawka początkowa

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

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę produktu Piramil 5 mg należy zwiększać, podwajając ją co jeden do dwóch tygodni, do uzyskania maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

Dawka początkowa u pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli pacjent źle toleruje początkową dawkę 2,5 mg, przez dwa dni należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę, potem zwiększyć ją do 2,5 mg, a następnie do 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także wyżej dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

Ustalanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę dobową zwiększa się stopniowo, podwajając ją w odstępach jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli to możliwe, dawkę podtrzymującą należy podawać w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal nie ma dostatecznych danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. Jeśli podjęta zostanie decyzja o leczeniu pacjentów z tej grupy, zaleca się zastosowanie dawki początkowej 1,25 mg raz na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności podczas każdorazowego zwiększenia dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dobową dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, zmiana dawki początkowej (2,5 mg/dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, zmiana dawki początkowej (2,5 mg/dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;

- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a dawka maksymalna 5 mg/dobę;
- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddawanych hemodializie: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a dawka maksymalna 5 mg/dobę; 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 produktem Piramil 5 mg wolno rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu Piramil 5 mg dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek z substancji pomocniczych lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), patrz punkt 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II).
- 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 w jedynej czynnej nerce.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnych hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne grupy pacjentów

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE/AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE/AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

o *Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego*

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

U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko znacznego nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i koniecznie zastosować nadzór medyczny z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej)

- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym operacjom lub znieczulanych środkami, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca wdrożenie takiego działania trzeba uważnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
 - *Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.
- o *Pacjenci w podeszłym wieku*
Patrz punkt 4.2.

Operacja

Jeśli to możliwe, inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl, należy odstawić na dzień przed operacją.

Kontrolowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem i podczas leczenia należy ocenić czynność nerek oraz dostosowywać dawkę produktu, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko upośledzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po zabiegu przeszczepienia nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Piramil 5 mg trzeba przerwać. Należy szybko podjąć działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Może zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Piramil 5 mg, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez nich).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów zwiększa się na skutek zahamowania aktywności ACE. Przed zabiegiem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Piramil 5 mg.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Piramil 5 mg, obserwowano hiperkaliemię. Do pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, w wieku powyżej 70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, przyjmujący preparaty potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu lub pacjenci odwodnieni, z ostrą dekompenacją niewydolności serca lub kwasicy metaboliczną. Jeśli jednocześnie stosowanie wymienionych środków uznano za wskazane, wówczas zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

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

Podobnie, jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa częstość nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE notowano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel suchy, uporczywy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem pewnych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie takich zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych innej klasy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna): Ze względu na możliwość hiperkaliemii konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dla leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki oraz inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu Piramil 5 mg: Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

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

Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu:

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Konieczne jest kontrolowanie stężenia litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:

Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:

Należy uwzględnić możliwość osłabienia hipotensyjnego działania produktu Piramil 5 mg. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Piramil 5 mg nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

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. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie inhibitora ACE/antagonisty receptora angiotensyny II (AIIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Ze względu na niewystarczające dostępne informacje o stosowaniu ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

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, stanowiąc w ten sposób zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

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

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość działań niepożądanych określono 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 obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia wzroku, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Suchy, łaskoczący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zapalenie zapalenie błony	Zapalenie trzustki	Zapalenie języka		Zapalenie jamy ustnej, afty

	śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	(opisywano wyjątkowe przypadki zakończone zgonem po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość w jamie ustnej			
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi			
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych na skutek obrzęku naczynioruchowego może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycowodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
<u>Zaburzenia mięśniowo-</u>	Skurcze mięśni, bóle mięśni	Ból stawów			

<u>szkieletowe i tkanki łącznej</u>					
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Zwiększenie stężenia potasu	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt,			Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	Gorączka	Astenia		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwwjdrowych
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby		Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolytyczne (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem)
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijająca impotencja, osłabione libido			Ginekomastia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Stan splątania		Zaburzenia uwagi

4.9 Przedawkowanie

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek. Pacjenta należy uważnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Do zalecanych metod należy wstępna detoksykacja (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz postępowanie w celu zachowania stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny.
Kod ATC: C09AA05

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do aktywnej substancji kurczącej naczynia krwionośne – angiotensyny II, a także rozkład bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działania farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Na ogół nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani przesączania kłębuszkowego.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie to utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (trwającego 2 lata). Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV według NYHA (New York Heart Association), jako uzupełnienie standardowego leczenia diuretykami i opcjonalnie glikozydami naparstnicy. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżenie ciśnienia napełniania prawej i lewej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa i lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie (badanie HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation study), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii ponad 9200 pacjentów. Do badania włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL lub palenie tytoniu).

Badanie wykazało, że ramipryl znacząco statystycznie zmniejsza częstość zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, samych i łącznie (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE – główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	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 mózgu</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
<i>Zgon z dowolnej przyczyny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Konieczność rewaskularyzacji</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej 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 cukrzycy</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, będącym uprzednio zdefiniowaną częścią badania HOPE, porównano wpływ dodania ramiprylu w dawce 10 mg do stosowanego schematu leczniczego z działaniem placebo u 3577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Podstawowa analiza wykazała, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i u 149 (8,4%) przyjmujących placebo rozwinęła się jawna nefropatia, co odpowiada wartości RRR (względne zmniejszenie ryzyka) 24%; 95% CI [3-40], p=0,027.

Badanie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowano w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na szybkość zmniejszania filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub zwiększonym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 18 do 70 lat) i z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka w moczu >1 i <3 g/dobę) lub ciężkim białkomoczem (≥3 g/dobę) na skutek przewlekłej, niecukrzycowej nefropatii. Obie podgrupy pacjentów poddano stratyfikacji.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (podgrupa zakończona wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, że średnia wartość zmniejszenia GFR na miesiąc była niższa u pacjentów leczonych ramiprylem niż w grupie placebo: -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/miesiąc, p=0,038. Różnica między grupami wynosiła więc 0,34 [0,03-0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło złożony drugorzędowy punkt końcowy w postaci podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (konieczność dializy lub przeszczepienia nerki) vs. 45,5% w grupie placebo (p=0,02).

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

W badaniu AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) wzięło udział ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu

ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po średnio 15-miesięcznym okresie obserwacji umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie placebo 22,6%. Oznacza to bezwzględne zmniejszenie umieralności o 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka o 27% (95% CI [11-40%]).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Stopień wchłaniania, określony na podstawie wykrywania w moczu, wynosi co najmniej 56% i nie zmienia go obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu (ramiprylatu) po podaniu doustnym ramiprylu w dawce 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 do 4 godzin od podania ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnięty po około czterech dniach leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami surowicy w około 73%, a ramiprylat w około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity wydane są głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą końcową eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy w dla mniejszych dawek, wynoszących 1,25–2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycalnego wiązania ramiprylatu z enzymem. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Jednak wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wolniej 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 na skutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów jest zwiększone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi. Dawki dobowe 250 mg/kg mc./dobę powodowały u psów i małp znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.

Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały (brak szkodliwych działań) dobowe dawki ramiprylu, odpowiednio, 2,0, 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, królików i małp nie wykazano właściwości teratogennych. Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów obu płci. Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura w czasie ciąży i laktacji powodowało u potomstwa nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemu dwutlenek
Glicyny chlorowodorek
Glicerolu dibehenian
Żelaza tlenek czerwony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki Aluminium/LDPE//LDPE/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister z folii OPA/Aluminium/PE// PE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 100x1, 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11238

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

21.01.2005/07.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO