

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polpril, 2,5 mg, tabletki

Polpril, 5 mg, tabletki

Polpril, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polpril 2,5 mg: Każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 158,8 mg.

Polpril 5 mg: Każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 90,47 mg.

Polpril 10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 193,2 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Polpril 2,5 mg: Tabletki żółte, niepowlekane, płaskie w kształcie kapsułki, o wymiarach 10,0 x 5,0 mm, z linią podziału po jednej stronie i na ściankach bocznych, oznakowane R2. Tabletki można podzielić na połowy.

Polpril 5 mg: Tabletki różowe, niepowlekane, płaskie w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,8 x 4,4 mm, z linią podziału po jednej stronie i na ściankach bocznych, oznakowane R3. Tabletki można podzielić na połowy.

Polpril 10 mg: Tabletki białe lub prawie białe, niepowlekane, płaskie w kształcie kapsułki, o wymiarach 11,0 x 5,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i na ściankach bocznych, oznakowane R4. Tabletki można podzielić na połowy.

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 wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii,

- jawna cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1),
- jawna nie cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa stwierdzona na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/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. Leczenie należy rozpocząć po upływie co najmniej 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Polpril codziennie o tej samej porze.

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

Tabletki Polpril należy połykać popijając płynem.

Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.

Dorośli

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może wystąpić niedociśnienie; jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów mogą wystąpić zaburzenia wodno-elektrolitowe.

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 ramiprylem należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie ramiprylu należy dostosować zgodnie z docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

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

Polpril 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

Stosowanie leku Polpril należy rozpoczynać stopniowo od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg na dobę.

U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecaną dawką początkową jest 1,25 mg; leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być podwajana w okresie od dwóch do czterech tygodni do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg na dobę. Dawkę podaje się zazwyczaj raz na dobę.

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

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 tygodniach zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg ramiprylu raz na dobę.

Patrz także powyżej – Pacjenci przyjmujący leki moczopędne.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania 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.

Pacjenci z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

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

Pacjenci z nefropatią nie cukrzycową stwierdzoną na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa

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

Modyfikacja dawkowania 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, u których uzyskano stabilizację stanu klinicznego podczas stosowania diuretyków, zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Należy zwiększać dawkę ramiprylu, podwajając ją co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Zaleca się podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

U pacjentów w stanie stabilnym klinicznie i hemodynamicznie, po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy doby. Jeśli początkowa 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, leczenie należy przerwać.

Patrz także powyżej – Pacjenci przyjmujący leki moczopędne.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę dobową należy stopniowo zwiększać, podwajając ją co jeden do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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 konieczności zmiany dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie ma konieczności zmiany dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani dializoterapii: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa 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 ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg ramiprylu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki początkowej, którą należy wolniej zwiększać, ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej ramiprylu do 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ramiprylu u dzieci.

Dostępne obecnie dane dla ramiprylu są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże nie można ustalić konkretnych zaleceń odnośnie dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub 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).
- Pacjenci z niedociśnieniem lub w stanie niestabilnym hemodynamicznym.

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Polpril 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 ramiprylem 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 leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, ani antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE i (lub) AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE i (lub) AIIRA należy niezwłocznie 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*

U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron występuje zwiększone ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek w wyniku zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub pierwszy raz jest zwiększana dawka.

Znaczne pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron i konieczność nadzoru lekarza, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego występuje na przykład u:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu lub odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjentów, u których występują lub mogą wystąpić zaburzenia wodno-elektrolitowe (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Na ogół zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wyrównać odwodnienie, hipowolemię lub niedobór elektrolitów (jednakże u pacjentów z niewydolnością serca należy zachować szczególną ostrożność z powodu ryzyka przewodnienia).

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.

- *Przemijająca lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi operacyjne

Zaleca się odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym, jeśli jest to możliwe.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed i w trakcie leczenia, a także podczas dostosowywania dawki, zwłaszcza w pierwszych 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)

Zgłaszano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy odstawić produkt leczniczy Polpril i natychmiast wdrożyć leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez przynajmniej 12 do 24 godzin i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów zwiększa się pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

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

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

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), a następnie hiponatremii. Zaleca się monitorowanie stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia lub agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, jak również 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, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u pacjentów otrzymujących inne leki mogące wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

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

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości 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. Zazwyczaj kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Produkt leczniczy Polpril zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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).

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Poz austrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, 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 błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

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

Środki ostrożności

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

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierscieniowe 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 przyjmujący leki moczopędne).

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

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na morfologię krwi

Zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i dlatego działanie toksyczne litu może być nasilone. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu Polpril. Dodatkowo, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

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). Należy zachować ostrożność na początku leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; niemniej nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na inhibitory ACE/antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeśli do narażenia na inhibitory ACE dojdzie od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE należy starannie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących jego stosowania w tym okresie (patrz punkt 5.2). Wskazane jest podawanie innych leków, o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Do profilu bezpieczeństwa ramiprylu należy uprzedzić 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 lub agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych jest zdefiniowana 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
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 nerwowego	Ból głowy, nieukładowe zawroty głowy	Układowe zawroty głowy, parestezja, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno-przemijający i napad niedokrwienno-przemijający, zaburzenie zdolności psychoruchowych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia układu	Suchy, drażniący	Skurcz oskrzeli, w			

oddechowego , klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	tym zaostrzenie 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 (zgłaszano pojedyncze przypadki 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 nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia			

		kreatyniny we krwi			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwłaszcza plamkowo-grudkowa	Obrzęk naczyńioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierna potliwość	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokciowej od jej łożyska)	Reakcje nadwrażliwości na światło	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka o typie pęcherzyca lub liszaja na skórze lub błonach śluzowych, wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Ból stawów			
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego

					(SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomo-anafilaktyczne, dodatnie miano przeciwciał przeciwdrożdżowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności transaminaz i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido			Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Stan splątania		Zaburzenia uwagi

Dzieci i młodzież

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. Należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to przede wszystkim detoksykacja (płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących) oraz leczenie mające na celu przywrócenie stanu stabilnego hemodynamicznie, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
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 konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zwykle reakcja na monoterapię inhibitorami ACE jest słabsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zazwyczaj populacja z nadciśnieniem tętniczym z małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe:

Ramipryl powoduje znaczne zmniejszenie oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się większych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w przesączaniu kłębuszkowym. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego zwiększenia częstości rytmu serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu pojedynczej dawki leku występuje po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku ciągłego stosowania ramiprylu występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego podczas leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (nadciśnienia 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 (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa serca oraz poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejsza się również pobudzenie neuroendokrynne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, zarówno pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), jak i pacjentów z cukrzycą i 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 zawałów mięśnia sercowego, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, osobno i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002

Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym część badania HOPE, oceniano wpływ dodania ramiprylu w dawce 10 mg do standardowego leczenia w porównaniu z 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], $p=0,027$.

Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowano w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na tempo zmniejszania się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18–70 lat), z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem >1 i <3 g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. Obie podgrupy zostały na początku badania poddane stratyfikacji.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z największym białkomoczem (obserwacja tej grupy została przedwcześnie zakończona ze względu na korzyści z leczenia ramiprylem) wykazała, że średnie pogorszenie GFR w ciągu miesiąca była mniejsze w grupie leczonej ramiprylem niż w grupie placebo: $-0,54$ (0,66) wobec $-0,88$ (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 drugorzędowy złożony punkt końcowy, na który składały się: podwojenie początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowa niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepienia nerki) wobec 45,5% w grupie otrzymującej placebo ($p=0,02$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, 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 rozpoczynano po 3 do 10 dniach od wystąpienia 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% i zmniejszenie ryzyka względnego o 27% (95% CI, [11%-40%]).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu w celu uzyskania stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadającego zakresowi dawek dla pacjentów dorosłych, wynoszących 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, w przeliczeniu na masę ciała. Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny w zakresie punktu końcowego badania w postaci obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego, gdy podawany był w największej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i dużej dawki ramiprylu stwierdzono znaczące zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Takiego działania nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia leku, z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat (75% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), w którym zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe ciśnienie tętnicze zwiększyło się nieznacznie ponownie, ale nie był to istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: małej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) i dużej (5 mg – 20 mg), w przeliczeniu na masę ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności reakcji na leczenie od dawki w badanej populacji pediatrycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu jest osiągane w ciągu jednej godziny. Na podstawie odzysku z moczu stwierdzono, że stopień wchłaniania wynosi na co najmniej 56% i nie ulega istotnej zmianie w przypadku spożycia pokarmu. 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 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej podczas stosowania zwykłych 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 diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

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

Po wielokrotnym podaniu ramiprylu w dawkach 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 z wysyceniem zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani jego metabolitów w mleku matki. Działanie dawek wielokrotnych nie jest jednak znane.

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 jest zwiększone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się jednak od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykryto ramiprylu ani jego metabolitów w mleku matki. Tym niemniej wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

Dzieci i młodzież

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

Stosowanie dawki wynoszącej 0,05 mg/kg u dzieci pozwalało osiągnąć poziom narażenia porównywalny z obserwowanym u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg.

Stosowanie dawki wynoszącej 0,2 mg/kg u dzieci skutkowało poziomem narażenia większym niż po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg na dobę u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono ostrej toksyczności ramiprylu po podaniu doustnym u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania dotyczące przewlekłego doustnego podawania ramiprylu u szczurów, psów i małp.

U tych trzech gatunków stwierdzano zaburzenia elektrolitowe i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem jego aktywności farmakodynamicznej. Szczury, psy i mały tolerowały dobowe dawki ramiprylu wynoszące odpowiednio 2,0; 2,5 i 8 mg/kg/dobę, bez wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. Nie obserwowano zaburzeń płodności ani u samców, ani u samic szczura.

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

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów 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

Sodu wodorowęglan

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia żelowana, kukurydziana

Sodu stearylofumarat

Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 2,5 mg i 5 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 5 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 2 lata

Pojemnik na tabletki: 18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) lub pojemnik (Securitainer) zawierający środek pochłaniający wilgoć, z wieczkiem z LDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polpril, 2,5 mg:	Pozwolenie nr 18884
Polpril, 5 mg:	Pozwolenie nr 18885
Polpril, 10 mg:	Pozwolenie nr 18886

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.11.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.04.2019 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z decyzją RMS z dn. 17.04.2019 r.