

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAMIPRIL-AC 2,5 mg comprimate

RAMIPRIL-AC 5 mg comprimate

RAMIPRIL-AC 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RAMIPRIL-AC 2,5 mg

Fiecare comprimat conține ramipril 2,5 mg.

RAMIPRIL-AC 5 mg

Fiecare comprimat conține ramipril 5 mg.

RAMIPRIL-AC 10 mg

Fiecare comprimat conține ramipril 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

RAMIPRIL-AC 2,5 mg

Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 6 mm, având gravat pe una din fețe „2,5” iar pe cealaltă față o creștătură (nu are rol de divizare în două doze egale).

RAMIPRIL-AC 5 mg

Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 7 mm, având gravat pe una din fețe „5” iar pe cealaltă față 2 creștături perpendiculare (nu au rol de divizare în două doze egale).

RAMIPRIL-AC 10 mg

Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 9 mm, având gravat pe una din fețe „10” iar pe cealaltă față 2 creștături perpendiculare (nu au rol de divizare în două doze egale).

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale;

Prevenție cardiovasculară: scăderea mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienți cu:

- o Boală cardiovasculară aterotrombotică manifestă (antecedente de boală coronariană sau accident vascular cerebral sau boală vasculară periferică) sau
- o Diabet zaharat însoțit de cel puțin un factor de risc cardiovascular (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

- Tratamentul afecțiunii renale:

- o Nefropatie glomerulară diabetică în stadiu incipient, definită prin prezența microalbuminuriei,
- o Nefropatie glomerulară diabetică manifestă, definită prin prezența macroproteinuriei la pacienți cu cel puțin un factor de risc cardiovascular (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1),
- o Nefropatie glomerulară non-diabetică manifestă, definită prin prezența macroproteinuriei ≥ 3 g pe zi (vezi pct. 5.1).

- Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice;

- Prevenție secundară după infarct miocardic acut: scăderea mortalității în faza acută a infarctului miocardic la pacienții cu semne clinice de insuficiență cardiacă debutată la > 48 ore după un infarct miocardic acut.

4.2. Doze și mod de administrare

Cale orală.

Se recomandă ca RAMIPRIL-AC să fie luat zilnic, la aceeași oră în fiecare zi.

RAMIPRIL-AC poate fi luat înainte de masă, în timpul mesei sau după masă, deoarece ingestia de alimente nu modifică biodisponibilitatea acestuia (vezi pct. 5.2).

RAMIPRIL-AC trebuie înghițit cu lichid. Nu trebuie mestecat sau zdrobit.

Adulți

Pacienți tratați cu un diuretic

Poate să apară hipotensiune arterială după inițierea tratamentului cu RAMIPRIL-AC; aceasta este mult mai probabilă la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice. De aceea, se recomandă precauție atunci când acești pacienți au depleție de sare și/sau hipovolemie.

Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu RAMIPRIL-AC (vezi pct. 4.4).

La pacienții hipertensivi la care tratamentul cu diuretic nu este întrerupt, tratamentul cu ramipril trebuie început cu o doză de 1,25 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului. Posologia ulterioară a RAMIPRIL-AC trebuie ajustată în funcție de valoarea țintă a tensiunii arteriale.

Hipertensiune arterială

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de controlul tensiunii arteriale.

RAMIPRIL-AC poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive.

Doza de început

Tratamentul cu RAMIPRIL-AC trebuie început gradat, cu o doză inițială recomandată de 2,5 mg pe zi. Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după prima doză. O doză de început de 1,25 mg este recomandată la astfel de pacienți și inițierea tratamentului trebuie făcută sub supraveghere medicală (vezi pct. 4.4).

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza poate fi dublată la interval de două până la patru săptămâni pentru a atinge progresiv valoarea țintă a tensiunii arteriale; doza maximă permisă de RAMIPRIL-AC este de 10 mg pe zi. De obicei, doza este administrată o dată pe zi.

Prevenție cardiovasculară

Doza de început

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg RAMIPRIL-AC o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza trebuie crescută gradat. Se recomandă dublarea dozei după una sau două săptămâni de tratament și - după alte două până la trei săptămâni - creșterea ei până la nivelul dozei țintă de întreținere de 10 mg RAMIPRIL-AC o dată pe zi.

Vezi, de asemenea, mai sus posologia la pacienți tratați cu diuretic.

Tratamentul afecțiunii renale

La pacienți cu diabet zaharat și microalbuminurie (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)

Doza de început

Doza inițială recomandată este de 1,25 mg ramipril o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei unice zilnice la 2,5 mg după două săptămâni și apoi la 5 mg după alte două săptămâni.

La pacienți cu diabet zaharat și cel puțin un factor de risc cardiovascular (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)

Doza de început

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg RAMIPRIL-AC o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei zilnice la 5 mg RAMIPRIL-AC după una sau două săptămâni și apoi la 10 mg RAMIPRIL-AC după alte două sau trei săptămâni. Doza țintă zilnică este de 10 mg.

Pacienți cu nefropatie non-diabetică definită prin prezența macroproteinuriei ≥ 3 g pe zi

Doza de început

Doza inițială recomandată este de 1,25 mg ramipril o dată pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

În funcție de tolerabilitatea pacientului privind substanța activă, doza este ulterior crescută. Se recomandă dublarea dozei unice zilnice la 2,5 mg după două săptămâni și apoi la 5 mg după alte două săptămâni.

Insuficiență cardiacă simptomatică

Doza de început

La pacienții stabiliizați cu tratament diuretic, doza inițială recomandată este de 1,25 mg pe zi.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza de RAMIPRIL-AC trebuie stabilită treptat prin dublarea acesteia la fiecare una până la două săptămâni până la doza zilnică maximă de 10 mg. Sunt de preferat două administrări pe zi.

Prevenție secundară după infarct miocardic acut cu semne clinice de insuficiență cardiacă

Doza de început

După 48 de ore de la debutul infarctului miocardic, la pacientul stabil din punct de vedere clinic și hemodinamic, doza de început este de 2,5 mg de două ori pe zi timp de trei zile. Dacă doza inițială de 2,5 mg nu este tolerată, trebuie administrată o doză de 1,25 mg de două ori pe zi timp de două zile înainte de creșterea la 2,5 mg și 5 mg de două ori pe zi. Dacă doza nu poate fi crescută la 2,5 mg de două ori pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Vezi, de asemenea, mai sus posologia la pacienți tratați cu diuretic.

Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere

Doza zilnică este ulterior crescută prin dublarea dozei la interval de una până la trei zile până la doza țintă de întreținere de 5 mg de două ori pe zi.

Doza de întreținere este divizată în 2 prize pe zi atunci când este posibil.

Dacă doza nu poate fi crescută la 2,5 mg de două ori pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Nu există încă suficientă experiență privind tratamentul la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA IV) imediat după infarct miocardic. Dacă trebuie luată decizia de a trata acești pacienți, se recomandă ca tratamentul să fie început cu 1,25 mg o dată pe zi și trebuie luate precauții speciale în cazul oricărei creșteri a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)

Doza zilnică la pacienții cu insuficiență renală trebuie corelată cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2):

- dacă clearance-ul creatininei este ≥ 60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei inițiale (2,5 mg pe zi); doza zilnică maximă este de 10 mg;
- dacă clearance-ul creatininei este între 30-60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei inițiale (2,5 mg pe zi); doza zilnică maximă este de 5 mg;
- dacă clearance-ul creatininei este între 10-30 ml/min, doza inițială este de 1,25 mg pe zi și doza zilnică maximă este de 5 mg;
- la pacienții hipertensivi hemodializați: ramiprilul este puțin dializabil; doza inițială este de 1,25 mg pe zi și doza zilnică maximă este de 5 mg; medicamentul trebuie administrat la câteva ore după sedința de hemodializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu RAMIPRIL-AC trebuie inițiat numai sub supraveghere medicală atentă și doza maximă zilnică este de 2,5 mg RAMIPRIL-AC.

Vârstnici

Doza inițială trebuie să fie mai mică și stabilirea ulterioară a dozei trebuie să se facă mai lent, datorită riscului mai mare de a apărea reacții adverse, în special la pacienți debilitați și cu vârste foarte înaintate. Trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de 1,25 mg ramipril.

Copii și adolescenți

Utilizarea RAMIPRIL-AC nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de edem angioneurotic (ereditar, idiopatic sau edem angioneurotic anterior la inhibitori ai ECA sau la antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II)).

- Tratament extracorporeal ce presupune contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5).
- Stenoză bilaterală semnificativă de arteră renală sau stenoză unilaterală de arteră renală pe rinichi unic funcțional.
- Trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
- Ramiprilul nu trebuie utilizat la pacienți cu hipotensiune arterială sau instabili din punct de vedere hemodinamic.

Administrarea concomitentă a RAMIPRIL-AC cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

Sarcină: tratamentul cu inhibitori ai ECA, cum este ramiprilul, sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA/ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA/ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6).

o Pacienți cu risc deosebit de hipotensiune arterială

- Pacienți cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron prezintă risc de scădere pronunțată acută a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale, ca rezultat al inhibării ECA, mai ales dacă un inhibitor al ECA sau un diuretic concomitent este utilizat pentru prima dată sau este la prima creștere a dozei.

Trebuie anticipată activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este necesară supraveghere medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstacol hemodinamic semnificativ la nivelul tractului de umplere sau de ejeție a ventriculul stâng (de exemplu stenoză a valvei aortice sau mitrale)
- pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală cu cel de-al doilea rinichi funcțional
- pacienți cu depleție de sare sau hipovolemie, existentă sau pe care o pot dezvolta (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore sau sub anestezie cu medicamente care determină hipotensiune arterială.

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de sare înainte inițierii tratamentului (totuși, la pacienții cu insuficiență cardiacă, necesitatea acestor măsuri corective trebuie evaluată atent față de riscul supraîncărcării volemice).

- Insuficiență cardiacă persistentă sau tranzitorie post-IM

- Pacienți cu risc de ischemie cerebrală sau cardiacă în caz de hipotensiune arterială acută

Faza inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală atentă.

o Pacienți vârstnici

Vezi pct. 4.2.

Intervenții chirurgicale

Se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramiprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului și posologia trebuie ajustată în special în primele săptămâni de tratament. În special, este necesară monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). În acest caz, există riscul de deteriorare a funcției renale, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal.

Edem angioneurotic

A fost raportat edem angioneurotic la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8).

În caz de edem angioneurotic, tratamentul cu RAMIPRIL-AC trebuie întrerupt.

Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat. Pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 12 până la 24 de ore și externat după rezoluția completă a simptomelor.

A fost raportat edem angioneurotic intestinal la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături).

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Sub tratament cu inhibitori ai ECA, probabilitatea și severitatea reacțiilor de tip anafilactic și anafilactoid la veninuri de insecte și alți alergeni sunt crescute. Trebuie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu RAMIPRIL-AC înainte de desensibilizare.

Hiperpotasemie

A fost observată hiperpotasemie la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril.

Pacienții cu risc de a dezvolta hiperpotasemie sunt cei cu insuficiență renală, vârsta >70 ani, diabet zaharat necontrolat terapeutic sau cei care utilizează săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului sau cei aflați în situații cum sunt: deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică. Dacă utilizarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Neutropenie / agranulocitoză

Rareori a fost observată neutropenie/agranulocitoză, precum și trombocitopenie și anemie, iar mielosupresia a fost, de asemenea, raportată. Este recomandată monitorizarea numărului de leucocite pentru a permite depistarea unei posibile leucopenii. Este recomandată monitorizarea mai frecventă în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală deteriorată, cu boală de collagen concomitentă (de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot determina modificări ale compoziției sângelui (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină edem angioneurotic cu o rată a frecvenței mai mare la pacienții de culoare comparativ cu ceilalți.

Ca și alți inhibitori ai ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația de culoare comparativ cu ceilalți pacienți, posibil datorită prevalenței mai mari a hipertensiunii arteriale cu hiporeninemie la populația hipertensivă de culoare.

Tuse

A fost raportată tuse asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorul ECA trebuie considerată parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de

diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux crescut (de exemplu membrane din poli(acrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu dextransulfat datorită riscului crescut de reacții anafilactice severe (vezi și pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Precauții pentru utilizare

Săruri de potasiu, heparină, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului (inclusiv antagoniști ai angiotensinei II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporină): poate să apară hiperpotasemie, de aceea este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a potasiului.

Medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice) și alte substanțe cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu nitrați, antidepressive tricyclice, anestezice, ingestia acută de alcool etilic, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipată potențarea riscului de hipotensiune arterială (referitor la diuretice, vezi pct. 4.2).

Simptomimetice vasopresoare și alte substanțe (izoproterenol, dobutamină, dopamină, epinefrină) care pot reduce efectul antihipertensiv al RAMIPRIL-AC: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Alopurinol, imunosupresoare, glucocorticoizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica numărul celulelor sanguine: probabilitate crescută de reacții hematologice (vezi pct. 4.4). Săruri de litiu: excreția litiului poate fi redusă de către inhibitorii ECA și, ca urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Trebuie monitorizată litemia.

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulină: pot să apară reacții hipoglicemice. Se recomandă monitorizarea glicemiei.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al RAMIPRIL-AC. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitori ai ECA și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale și o creștere a potasemiei.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

RAMIPRIL-AC nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este

considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA/antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) în al doilea și al treilea trimestru induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi, de asemenea, pct. 5.3). Dacă a avut loc expunerea la un inhibitor al ECA în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială, oligurie și hiperpotasemie (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și pct. 4.4).

Deoarece sunt disponibile informații insuficiente privind utilizarea ramiprilului în timpul alăptării (vezi pct. 5.2), ramiprilul nu este recomandat și este de preferat utilizarea medicamentelor antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui prematur sau nou-născut.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje

Unele reacții adverse (de exemplu simptome de scădere a tensiunii arteriale, cum sunt amețelile) pot afecta capacitatea de reacție și concentrare a pacientului și, prin urmare, pot să constituie un risc în situații în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu manipularea vehiculelor sau utilajelor).

Acestea pot să apară în special la începutul tratamentului sau atunci când se trece de la tratamentul cu alte medicamente la tratamentul cu RAMIPRIL-AC. După prima doză sau după creșterea ulterioară a dozei, nu se recomandă conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje timp de câteva ore.

4.8. Reacții adverse

Profilul de siguranță al ramiprilului include tuse uscată persistentă și reacții datorate hipotensiunii arteriale. Reacțiile adverse grave includ edem angioneurotic, hiperpotasemie, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală sau infarct miocardic, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic			
Tulburări hematologice și limfatice		Eozinofilie	Scăderea numărului de leucocite (inclusiv		Insuficiența măduvei osoase, pancitopenie,

			neutropenie sau agranulocitoză), scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de trombocite		anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli	Vertij, parestezii, ageuzie, disgeuzie	Tremor, tulburări de echilibru		Ischemie cerebrală, inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral ischemic tranzitor, deteriorarea abilităților psihomotorii, senzație de arsură, parosmie
Tulburări oculare		Tulburări vizuale, inclusiv vedere încețoșată	Conjunctivită		
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburări de auz, tinnitus		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse neproductivă, iritativă, bronșită, sinuzită, dispnee	Bronhospasm inclusiv astm bronșic agravat, congestie nazală			
Tulburări gastro-intestinale	Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, diaree, greață, vărsături	Pancreatită (foarte rar au fost raportate cazuri cu evoluție letală la inhibitorii ECA), creșterea enzimelor pancreatice, edem angioneurotic la nivelul intestinului	Glosită		Stomatită aftoasă

		subțire, durere abdominală superioară, inclusiv gastrită, constipație, gură uscată			
Tulburări renale și ale căilor urinare		Afectare renală inclusiv insuficiență renală acută, diureză crescută, agravarea proteinuriei preexistente, creșterea concentrației plasmatice a ureei, creșterea creatinemiei			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate, în special, maculo-papulare	Edem angioneurotic; în cazuri excepționale, obstrucția căilor aeriene determinată de edem angioneurotic și care poate avea evoluție letală; prurit, hiperhidroză	Dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză	Reacții de fotosensibilitate	Necroliză toxică epidermică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită psoriaziformă, exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid, alopecie.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgii	Artralgie			
Tulburări metabolice și de nutriție	Creșterea Concentrației plasmatice a potasiului	Anorexie, scăderea apetitului alimentar			Scăderea concentrației plasmatice a sodiului
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă	Înroșirea feței	Stenoză vasculară, hipoperfuzie, vasculită		Fenomen Raynaud
Tulburări	Dureri	Pirexie	Astenie		

generale și la nivelul locului de administrare	toracice, fatigabilitate				
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacții de tip anafilactic sau anafilactoid, creșterea anticorpilor antinucleari
Tulburări hepatobiliare		Creșterea enzimelor hepatice și/sau bilirubinei conjugate	Icter colestatic, afectare hepatocelulară		Insuficiență hepatică acută, hepatită colestatică sau citolitică (evoluția letală a fost foarte rară).
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Impotență erectilă tranzitorie, scăderea libidoului			Ginecomastie
Tulburări psihice		Dispoziție depresivă, anxietate, nervozitate, neliniște, tulburări de somn, inclusiv somnolență	Confuzie		Tulburări de atenție

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibre electrolitice și insuficiență renală.

Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ în primul rând detoxifiere (lavaj gastric, administrare de adsorbante) și măsuri de refacere a stabilității hemodinamice, inclusiv administrarea de agoniști alfa1-adrenergici sau administrarea de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, este slab eliminat din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, codul ATC: C09AA05.

Mecanism de acțiune

Ramiprilatul, metabolitul activ al promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă numită angiotensină II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active numită bradikinină. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație.

Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul reduce secreția de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi de culoare (afro-caraibieni) (de obicei, populație hipertensivă hiporeninemică) comparativ cu pacienții care nu sunt de culoare.

Efecte farmacodinamice

Proprietăți antihipertensive:

Administrarea ramiprilului determină o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei filtrării glomerulare. Administrarea ramiprilului la pacienți cu hipertensiune arterială determină o reducere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără creșterea compensatorie a frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv pentru o singură doză are loc la 1 până la 2 ore după administrarea pe cale orală. Efectul maxim după o singură doză este, de obicei, atins la 3 până la 6 ore după administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv pentru o singură doză durează, de obicei, 24 de ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. Este demonstrat că efectul antihipertensiv este susținut sub tratament pe termen lung cu durată de 2 ani.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

Adăugat tratamentului convențional cu diuretice și opțional cu glicozide cardiace, ramiprilul a demonstrat că este eficace la pacienții cu clasele funcționale II-IV ale New-York Heart Association. Medicamentul are efecte benefice asupra hemodinamicii cardiace (scade presiunea de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului drept, scade rezistența vasculară periferică totală, crește debitul cardiac și îmbunătățește indicele cardiac). De asemenea, reduce activarea neuroendocrină.

Eficacitate clinică și siguranță

Prevenție cardiovasculară/nefroprotecție:

A fost efectuat un studiu clinic preventiv, placebo-controlat (studiul HOPE), în care tratamentul cu ramipril a fost asociat tratamentului standard la mai mult de 9200 pacienți. În studiu au fost incluși pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară, fie cu antecedente de boală cardiovasculară aterotrombotică (boală coronariană, accident vascular cerebral sau boală vasculară periferică), fie cu diabet zaharat însoțit de cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (microalbuminurie confirmată, hipertensiune arterială, concentrație plasmatică crescută a colesterolului total, concentrație plasmatică scăzută a HDL-colesterolului – fracțiune lipoproteică cu densitate crescută – sau fumat).

Studiul a arătat că ramiprilul reduce semnificativ statistic incidența infarctului miocardic, decesului de cauză cardiovasculară și datorat accidentului vascular cerebral, pentru fiecare eveniment în parte și evenimente combinate (evenimente principale combinate).

Studiul HOPE: principalele rezultate

	Ramipril	Placebo	Risc relativ (interval de încredere 95 %)	Valoare p
	%	%		
Toți pacienții	N=4645	N=4652		
Evenimente principale combinate	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Infarct miocardic	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Deces de cauză cardiovasculară	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Accident vascular cerebral	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Criterii finale secundare				
Deces de orice cauză	10,4	12,2	0,84(0,75-0,95)	0,005
Necesitate de revascularizare	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Spitalizare pentru angină instabilă	12,0	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicații ale diabetului zaharat	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studiul MICRO-HOPE, un substudiu predefinit al studiului HOPE, a investigat efectul asocierii a 10 mg ramipril la regimul medical uzual versus placebo la 3577 pacienți cu vârsta de cel puțin ≥ 55 ani (fără limită superioară de vârstă), majoritatea cu diabet zaharat de tip 2 (și cel puțin un alt factor de risc CV), normotensivi sau hipertensivi.

Analiza principală a arătat ca 117 (6,5%) dintre subiecții tratați cu ramipril și 149 (8,4%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo au dezvoltat nefropatie manifestă, ceea ce corespunde unui RRR de 24%, ÎÎ 95% [3-40], $p = 0,027$.

Studiul REIN, un studiu randomizat, multicentric, dublu orb, cu grupuri paralele, placebo-controlat a avut ca scop evaluarea efectului tratamentului cu ramipril asupra ratei de deteriorare a ratei de filtrare glomerulară (RFG) la 352 de pacienți normotensivi sau hipertensivi (cu vârsta de 18-70 ani) cu proteinurie ușoară (excreție urinară medie de proteine > 1 și < 3 g/24 h) sau severă (≥ 3 g/24 h) datorată nefropatiei non-diabetice cronice. Ambele subpopulații au fost stratificate prospectiv.

Analiza principală la pacienții cu cea mai severă proteinurie (subpopulație la care studiul a fost întrerupt prematur datorită beneficiului observat în grupul tratat cu ramipril) a arătat că rata medie a deteriorării RFG pe lună a fost mai mică cu ramipril comparativ cu placebo; -0,54 (0,66) versus -0,88 (1,03) ml/min/lună, $p = 0,038$. Diferența între grupuri a fost, astfel, de 0,34 [0,03-0,65] pe lună și de aproximativ 4 ml/min/an; 23,1% dintre pacienții din grupul tratat cu ramipril au atins criteriul secundar combinat, de dublare a creatininemiei inițiale și/sau boală renală în stadiu terminal (BRST) (necesitate de dializă sau transplant renal) versus 45,5% în grupul placebo ($p = 0,02$).

Prevenție secundară după infarct miocardic acut

Studiul AIRE a inclus mai mult de 2000 de pacienți cu semne clinice tranzitorii/persistente de insuficiență cardiacă după infarct miocardic confirmat. Tratamentul cu ramipril a fost început la 3

până 10 zile după infarctul miocardic acut. Studiul a arătat că după o perioadă medie de urmărire de 15 luni mortalitatea în grupul tratat cu ramipril a fost de 16,9% și de 22,6% în grupul la care s-a administrat placebo. Aceasta înseamnă o reducere absolută a mortalității de 5,7 % și o reducere a riscului relativ de 27% (ÎI 95% [11-40%]).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare pe cale orală, ramiprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal: concentrația plasmatică maximă a ramiprilului este atinsă în decurs de o oră. În funcție de cantitatea eliminată prin urină, mărimea absorbției este de cel puțin 56% și nu este semnificativ influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril este de 45%.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrare în doză unică zilnică de doze uzuale de ramipril este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 73% pentru ramipril și de aproximativ 56 % pentru ramiprilat.

Metabolizare

Ramiprilul este aproximativ complet metabolizat în ramiprilat și în esterul diketopiperazinic, acidul diketopiperazinic și metaboliții glucuronoconjugați ai ramiprilului și ramiprilatului.

Eliminare

Eliminarea metaboliților este în principal renală.

Concentrația plasmatică a ramiprilatului descrește într-o manieră polifazică. Datorită legării sale saturabile, puternice la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul are o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatiche foarte mici.

După administrarea repetată de doze zilnice unice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru dozele mai mici, de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a lega ramiprilatul.

O doză unică de ramipril administrată pe cale orală determină o concentrație nedetectabilă a ramiprilului și a metabolitului său în laptele matern. Cu toate acestea, efectul dozelor repetate nu este cunoscut.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a ramiprilatului este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al ramiprilatului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatiche crescute de ramiprilat, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu funcție hepatică deteriorată, metabolizarea ramiprilului în ramiprilat a fost întârziată datorită activității reduse a esterazelor hepatice și concentrațiile plasmatiche de ramipril la acești pacienți au fost crescute. Cu toate acestea, la acești pacienți, concentrațiile plasmatiche maxime de ramiprilat nu sunt diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

5.3. Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că administrarea pe cale orală a ramiprilului a fost lipsită de toxicitate acută la rozătoare și câini.

Studiile cu administrare cronică pe cale orală au fost efectuate la șobolani, câini și maimuțe. Semne ale modificărilor electroliților plasmatici și ale compoziției sângelui au fost întâlnite la 3 specii.

Ca rezultat al activității farmacodinamice a ramiprilului, dilatarea marcată a aparatului juxtaglomerular a fost observată la câine și maimuță de la doze zilnice de 250 mg/kg și zi. Șobolanii, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2, 2,5, respectiv 8 mg/kg și zi, fără efecte dăunătoare.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, iepure și maimuță nu au pus în evidență proprietăți teratogene.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la femelele și nici la masculii de șobolan.

Administrarea de ramipril la femelele de șobolan în perioada fetală și în timpul alăptării a determinat afectare renală ireversibilă (dilatarea pelvisului renal) la pui la doze zilnice de 50 mg/kg sau mai mari.

Testele extensive de mutagenitate utilizând diferite sisteme de testare nu au arătat că ramiprilul are proprietăți mutagene sau genotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză 2910 (vâscozitate 4,0-6,0 cps.)

Celuloză microcristalină (pH 101)

Celuloză microcristalină (pH 102)

Amidon pregelatinizat

Stearil fumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. Deținătorul Autorizației de punere pe piață

S.C. AC HELCOR Pharma S.R.L.

Str. Dr. Victor Babeș, nr. 50, Baia Mare, Jud. Maramureș, cod 430092, România

8. Numerele autorizațiilor de punere pe piață

RAMIPRIL-AC 2,5 mg
14834/2023/01

RAMIPRIL-AC 5 mg
14835/2023/01

RAMIPRIL-AC 10 mg
14836/2023/01

9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2023

10. Data revizuirii textului

Ianuarie 2023