

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kastel, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Kastel, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Kastel, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Kastel, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kastel, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 5 mg ramiprylu.

Kastel, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ramiprylu.

Kastel, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 5 mg ramiprylu.

Kastel, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Kastel, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 2, z wieczkiem w kolorze ceglastoczerwonym i korpusem w kolorze białawym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 18 mm.

Kastel, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze ceglastoczerwonym i korpusem w kolorze różowym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

Kastel, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze rdzawobrazowym i korpusem w kolorze białawym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

Kastel, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze rdzawobrazowym i korpusem w kolorze różowym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kastel jest wskazany w leczeniu substytucyjnym dorosłych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie krwi można odpowiednio kontrolować za pomocą ramiprylu w dawce takiej samej jak w przypadku produktu leczniczego złożonego i którzy mogą być odpowiednio kontrolowani za pomocą rozuwastatyny w takiej samej dawce jak w przypadku produktu leczniczego złożonego, jeśli poza nadciśnieniem tętniczym została zdiagnozowana jedna z poniższych chorób:

- Pierwotna hipercholesterolemia (typ IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub
- Dyslipidemia mieszana (typ IIb) lub
- Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia lub
- u pacjentów, u których szacuje się wysokie ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w celu zapobiegania ciężkim zdarzeniom sercowo-naczyniowym, jako uzupełnienie korekty innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to 1 kapsułka o danej mocy.

Kastel nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Kastel.

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie cholesterolu i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Kastel.

Kastel nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kastel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania i dlatego nie jest zalecane stosowanie leku Kastel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów > 70 lat zaleca się dawkę początkową 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć mniejszą dawkę początkową ramiprylu 1,25 mg oraz wolniej dostosowywać dawkę, zwłaszcza u pacjentów bardzo osłabionych i w bardzo podeszłym wieku.

Kastel nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można zacząć stosować produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

Zaburzenia czynności nerek

Kastel może być podawany pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem nerek. Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

Rozuwastatyna:

- Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem nerek.

Ramipryl:

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Do rozpoczynania leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane pojedyncze składniki podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Stosowanie produktu Kastel u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Kastel nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ w tym przypadku maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Kastel jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Kastel nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Do rozpoczynania leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Polimorfizmy genetyczne

Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, o których wiadomo, że mają takie specyficzne rodzaje polimorfizmów, zalecana jest mniejsza dawka dobową produktu leczniczego Kastel.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Do rozpoczynania leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1, ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1* i BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Kastel jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i(lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, a jeśli to konieczne, należy tymczasowo przerwać terapię produktem leczniczym Kastel. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Kastel, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Kastel należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z rozuwastatyną:

- nadwrażliwość na rozuwastatynę
- czynna choroba wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad normę aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- miopatia
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5)
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę
- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Związane z ramiprylem:

- nadwrażliwość na ramipryl lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE (ang. *angiotensin converting enzyme*, inhibitor konwertazy angiotensyny)
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA, ang. *angiotensin II receptor antagonists*)
- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem/walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5)
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5)
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR, ang. glomerular filtration rate < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Związane z lekiem Kastel:

Wszystkie przeciwwskazania związane z pojedynczą substancją czynną dotyczą również produktu leczniczego Kastel.

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z rozuwastatyną:

Ciężkie reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, zagrażających życiu lub śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), związanych ze stosowaniem rozuwastatyny. W momencie przepisywania produktu pacjentom należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle monitorować. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na tę reakcję, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Kastel i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS, po zastosowaniu produktu leczniczego Kastel, nie wolno w żadnym momencie wznawiać leczenia produktem leczniczym Kastel.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, opisywano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, przy czym w większości przypadków był on przejściowy lub sporadyczny. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach > 20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA (ang. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) obserwowano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane jednocześnie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5).

Myasthenia gravis, miastenia oczna

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Kastel. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Oznaczanie kinazy kreatynowej

Nie należy oznaczać kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase*; CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub gdy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to utrudnić interpretację wyników.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (> 5 razy ponad górną granicę normy), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badania potwierdzą wyjściowy poziom CK > 5 razy ponad górną granicę normy, nie należy włączać produktu leczniczego.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Kastel, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do takich czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- wrodzone choroby mięśni w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- wcześniejszy wywiad toksycznego oddziaływania na mięśnie innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub fibratu
- nadużywanie alkoholu
- wiek > 70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2)
- jednoczesne przyjmowanie fibratów.

U takich pacjentów należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli aktywność CK jest wyjściowo istotnie zwiększona (> 5 razy ponad górną granicę normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

W czasie leczenia

Należy prosić pacjentów, aby natychmiast zgłaszali niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczać aktywność CK. Terapię należy przerwać, jeśli aktywność CK będzie znacznie zwiększona (> 5 x górna granica normy) lub jeśli objawy ze strony mięśni będą nasilone i będą

powodować codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK będzie $\leq 5 \times$ górna granica normy). Nie jest wymagana rutynowa kontrola aktywności CK u pacjentów bezobjawowych. Istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat immunologicznej miopatii nekrotyzującej (ang. *immune-mediated necrotising myopathy*; IMNM) w czasie lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się pomimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na nasilone działanie na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Obserwowano jednak zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrowego, w tym gemfibrozyl, cyklosporynę, kwas nikotynowy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy i antybiotyki makrolidowe. Gemfibrozyl zwiększa ryzyko miopatii, gdy jest podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie zaleca się łączenia produktu leczniczego Kastel i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści z dodatkowych zmian w stężeniach lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Kastel z fibratami lub niacyną, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Kastel nie podawać w skojarzeniu z kwasem fusydowym do stosowania ogólnoustrojowego lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego uważa się za niezbędne, leczenie statyną należy przerwać do czasu zakończenia leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rhabdmiolizy (w tym kilka zgonów) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5). Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości. Terapię statyną można ponownie zastosować siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach (gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń) konieczność podania produktu leczniczego Kastel w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Produktu leczniczego Kastel nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rhabdmiolizy (np. sepsa, hipotonia, poważna operacja chirurgiczna, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe; lub niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

Produkt leczniczy Kastel, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby.

Zaleca się, aby 3 miesiące po włączeniu leczenia rozuwastatyną wykonywać badania czynności wątroby. Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy przekracza ponad 3-krotnie górną granicę normy, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, przed włączeniem terapii rozuwastatyną należy leczyć chorobę podstawową.

Rasa

Farmakokinetyczne badania rozuwastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory proteazy

Obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy brać

pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Kastel u chorych zakażonych wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) otrzymujących inhibitory proteazy jak i możliwość zwiększonych stężeń rozuwastatyny w osoczu w momencie włączania i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy o ile dawka produktu leczniczego Kastel nie będzie odpowiednio modyfikowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w terapii długoterminowej, opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Jej objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, terapię statyną należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI (ang. *body mass index*) > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, u większości pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Związane z ramiprylem

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE takich jak ramipryl lub AIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE/AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE/AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia krwi

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- z istotnym hemodynamicznie zaburzeniem napełniania lub odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką

- z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi hipotensję.

Na ogół zaleca się aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór soli (u chorych z niewydolnością serca takie działania trzeba jednak dokładnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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.

- Z przemijającą lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku znacznego niedociśnienia
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami ACE takimi jak ramipryl, w miarę możliwości na dzień przed operacją.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i sprawdzać podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z upośledzeniem oddychania lub bez) może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, ang. *mammalian target of rapamycin*, np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyny lub inhibitorów neprilizyny NEP, ang. *neprilysin*) (np. racekadotrylu). Leczenie skojarzone ramiprylem jest przeciwwskazane z sakubitrylem/walsartanem ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego Kastel należy odstawić.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12 do 24 godzin i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania

Podczas stosowania inhibitorów ACE zwiększa się prawdopodobieństwo oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Kastel.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: Hiperkaliemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem obserwuje się hiperkaliemię. Do osób zagrożonych ryzykiem rozwoju hiperkaliemii należą: pacjenci z niewydolnością nerek, w wieku > 70 lat, niekontrolowaną cukrzycą, stosujące sole potasu, osoby przyjmujące diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub inne leki mogące podwyższać stężenie potasu w surowicy. Czynniki ryzyka są też stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie poziomu elektrolitów: Hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego i w konsekwencji hiponatremię. U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ryzykiem rozwoju hiponatremii zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko opisywano neutropenię/agranulocytozę, jak również trombocytopenię i niedokrwistość i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych. Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania stanu niskoreninowego w populacji osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Kaszel

U pacjentów stosujących inhibitory ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z rozuwastatyną

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportowych

Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, między innymi dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Kastel z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportowych może prowadzić do zwiększonych stężeń rozuwastatyny w osoczu i do zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1).

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną wartości AUC (ang. *area under the curve*) rozuwastatyny były średnio 7 razy większe niż wartości obserwowane u zdrowych ochotników (patrz tabela 1). Podawanie produktu leczniczego Kastel jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie tych leków nie miało wpływu na stężenia cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteazy

Mimo, iż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może silnie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela 1). Na przykład, w pewnym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podanie u zdrowych ochotników 10 mg rozuwastatyny i produktu leczniczego złożonego zawierającego 2 inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) wiązało się z około 3-krotnym zwiększeniem AUC i 7-krotnym zwiększeniem C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważać po starannie przemyślanej modyfikacji dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem oczekiwanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu prowadziło do 2-krotnego zwiększenia C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, choć może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> lub do 1 g/dobę) zwiększają ryzyko miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że mogą powodować miopatię gdy są podawane oddzielnie.

Ezetymib

Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną i ezetymibem pod względem działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z zawiesiną zobojętniającą, zawierającą wodorotlenek magnezu i glinu prowadziło do zmniejszenia stężeń rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Efekt ten ulegał osłabieniu, gdy lek zobojętniający podawano 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny prowadziło do zmniejszenia AUC_{0-t} rozuwastatyny o 20% i do zmniejszenia C_{max} rozuwastatyny o 30%. Interakcja ta może być spowodowana nasileniem perystaltyki jelit przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. W związku z tym nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4 ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor

Tikagrelor może wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rozuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia poziomu CPK (ang. *creatine phosphokinase*) i rabdomiolizy.

Interakcje wymagające zmiany dawki rozuwastatyny (patrz również Tabela 1 poniżej)

Gdy istnieje konieczność stosowania rozuwastatyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, należy odpowiednio zmodyfikować dawki leku. Gdy oczekuje się około 2-krotnego lub większego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (AUC), leczenie należy rozpoczynać od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową należy dobrać w taki sposób, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekraczała ekspozycji odpowiadającej dobowej dawce rozuwastatyny 40 mg przyjmowanej bez produktów leczniczych wchodzących z nią w interakcje, na przykład będzie to dawka 20 mg rozuwastatyny w połączeniu z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9 razy) lub 10 mg rozuwastatyny w połączeniu z rytonawirem atazanawirem (zwiększenie 3,1 razy).

Jeśli obserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność, zwiększając dawkę rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu) na podstawie opublikowanych badań klinicznych

2-krotne lub większe niż 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, pojedyncza dawka	7,4 razy ↑
Cyklosporyna 75 mg 2 razy na dobę do 200 mg 2 razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1 razy ↑
Darolutamid 600 mg 2 razy na dobę, 5 dni	5 mg, pojedyncza dawka	5,2 razy ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8 razy ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1 razy ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, pojedyncza dawka	2,7 razy ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę/dasabuwir 400 mg 2 razy na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	2,6 razy ↑

Teryflunomid	Brak danych	2,5 razy ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,3 razy ↑
Glekaprewir 400 mg/ pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2 razy ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1 razy ↑
Kapmatinib 400 mg dwa razy na dobę	10 mg, pojedyncza dawka	2,1 razy ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy na dobę	20 mg, pojedyncza dawka	2,0 razy ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, pojedyncza dawka	2 razy ↑
Mniej niż dwukrotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Febuksostat 120 mg raz na dobę	10 mg, pojedyncza dawka	1,9 razy ↑
Gemfibrozyl 600 mg 2 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9 razy ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6 razy ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5 razy ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg 2 razy na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 razy ↑
Dronedaron 400 mg 2 razy na dobę	niedostępny	1,4 razy ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 razy ↑**
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	1,2 razy ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg 4 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg 3 razy na dobę, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓

*Dane przedstawione jako zmiana o x razy oznaczają prosty stosunek między jednoczesnym podawaniem obu leków a podawaniem samej rozuwastatyny. Dane przedstawione jako zmiana procentowa oznaczają procentową różnicę względem samej rozuwastatyny.

Zwiększenie oznaczono jako “↑”, zmniejszenie jako “↓”

** Przeprowadzono kilka badań interakcji z różnymi dawkami rozuwastatyny, tabela przedstawia najistotniejszy wskaźnik

AUC= pole pod krzywą,

Następujące produkty lecznicze / kombinacje nie miały klinicznie istotnego wpływu na stosunek AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego stosowania:

aleglitazar 0,3 mg dawkowanie przez 7 dni, fenofibrat 67 mg 7 dni trzy razy na dobę, flukonazol 200 mg przez 11 dni raz na dobę, fosamprenawir 700 mg / rytonawir 100 mg, 8 dni dwa razy na dobę, ketokonazol 200 mg, 7 dni dwa razy na dobę, ryfampicyna 450 mg, 7 dni raz na dobę, sylimaryna 140 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Antagoniści witaminy K

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia rozuwastatyną lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np.

warfaryną lub innymi antykoagulantami z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*; INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może podawać zmniejszenie INR. W takich sytuacjach pożądane jest odpowiednie monitorowanie INR.

Doustna antykoncepcja/ hormonalna terapia zastępcza (ang. hormone replacement therapy; HRT)

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnego leku antykoncepcyjnego prowadziło do zwiększenia AUC etynyloestradiolu o 26% i do zwiększenia AUC norgestrelu o 34%. Dobierając dawki doustnych środków antykoncepcyjnych należy pamiętać o zwiększeniu aktywności tych hormonów w osoczu. Nie ma danych farmakokinetycznych uzyskanych od osób przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HRT i dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze

Digoksyna

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji między rozuwastatyną i digoksyną.

Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji z rozuwastatyną i kwasem fusydowym. Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być zwiększone podczas równoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (ani farmakodynamiczny, ani farmakokinetyczny) jest dotąd nieznany. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym kilka zgonów) u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w tym skojarzeniu.

Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, należy przerwać leczenie rozuwastatyną na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz również punkt 4.4).

Związane z ramiprylem

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).

Skojarzenia przeciwwskazane

Sakubitryl/walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem/walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Leczenie pozaustrojowe

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony o dużej przepuszczalności (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy ściśle monitorować stężenie potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można przewidywać zwiększenie ryzyka niedociśnienia.

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopuryzol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Należy monitorować glikemię.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz podwyższenia stężenia potasu we krwi.

Inhibitory mTOR lub inhibitory DPP-4 (ang. Dipeptidyl peptidase-4)

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyny. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP)

Opisywano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitora NEP np. racekadotrylu (patrz punkt 4.4).

Sakubitryl/walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Kastel jest przeciwwskazany w ciąży i w czasie karmienia piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Rozuwastatyna:

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu są niezbędne do rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści z leczenia w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów na temat toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu Kastel, leczenie należy natychmiast przerwać.

Ramipryl:

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE/antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania”). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Rozuwastatyna:

Rozuwastatyna jest wydzielana do mleka szczurów. Nie ma danych dotyczących wydzielania rozuwastatyny do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

Ramipryl:

Ze względu na niewystarczające dane odnośnie stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, a zatem stanowią zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyny). Może się to zdarzyć zwłaszcza na początku leczenia lub w przypadku zmiany z innego leku. Po podaniu pierwszej dawki lub kolejnych zwiększeniach dawki, przez kilka godzin nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Związane z rozuwastatyną

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są zwykle łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu reakcji niepożądanych przerywano leczenie u mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania polekowych reakcji niepożądanych zależy od dawki.

Działanie na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg.

U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a badania kliniczne wykazały niewielką jego częstość.

Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $> 5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Działanie na wątrobę

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- w wyjątkowych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Związane z ramiprylem

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje z powodu niedociśnienia. Groźne działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenie czynności nerek i wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenię/agranulocytozę.

Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według częstości oraz klasyfikacji układów i narządów (ang. system organ class, SOC).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uszeregowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko (<1/10000); częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg. MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Rozuwastatyna	Ramipryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Rzadko	-
	Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza)	-	Rzadko
	Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych	-	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	-	Rzadko
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	-	Rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego	-	Nieznana
	Pancytopenia	-	Nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna	-	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy ¹	Rzadko	Niezbyt często
	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomo-anafilaktyczne	-	Nieznana
	Wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych	-	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ²	Często	-
	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)	-	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	-	Często
	Anoreksja	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	-	Nieznana

Zaburzenia psychiczne	Obniżony nastrój	-	Niezbyt często
	Lęk	-	Niezbyt często
	Nerwowość	-	Niezbyt często
	Niepokój ruchowy	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu (w tym senność)	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu (w tym bezsenność i nocne koszmary)	Nieznana	-
	Stan dezorientacji	-	Rzadko
	Zaburzenia uwagi	-	Nieznana
	Depresja	Nieznana	-
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często	Często
	Zawroty głowy	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Niezbyt często
	Parestezje	-	Niezbyt często
	Brak smaku	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Drżenie	-	Rzadko
	Zaburzenia równowagi	-	Rzadko
	Polineuropatia	Bardzo rzadko	-
	Utrata pamięci	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno	-	Nieznana
	Zaburzenia sprawności psychoruchowej	-	Nieznana
	Uczucie pieczenia	-	Nieznana
	Węch opaczny	-	Nieznana
	Neuropatia obwodowa	Nieznana	-
	Miastenia	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	-	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	-	Rzadko
	Miastenia oczna	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu	-	Rzadko
	Szumy uszne	-	Rzadko
Zaburzenia serca	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego	-	Niezbyt często
	Tachykardia	-	Niezbyt często
	Zaburzenia rytmu	-	Niezbyt często
	Kołatanie serca	-	Niezbyt często

Zaburzenia naczyniowe	Obrzęki obwodowe	-	Niezbyt często
	Niedociśnienie	-	Często
	Niedociśnienie ortostatyczne	-	Często
	Omdlenie	-	Często
	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	-	Niezbyt często
	Zwężenie naczyń	-	Rzadko
	Hipoperfuzja	-	Rzadko
	Zapalenie naczyń	-	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zjawisko Raynauda	-	Nieznana
	Suchy, drażniący kaszel	-	Często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
	Zapalenie zatok przynosowych	-	Często
	Duszność	Nieznana	Często
	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy	-	Niezbyt często
	Niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	-	Niezbyt często
	Kaszel	Nieznana	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit	-	Często
	Zaburzenia trawienia	-	Często
	Biegunka	Nieznana	Często
	Zaparcie	Często	Niezbyt często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	-	Często
	Ból brzucha	Często	-
	Dyskomfort w jamie brzusznej	-	Często
	Niestrawność	-	Często
	Zapalenie trzustki ³	Rzadko	Niezbyt często
	Wzrost aktywności enzymów trzustkowych	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego	-	Niezbyt często
	Ból w jamie brzusznej w tym zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie języka	-	Rzadko
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Niezbyt często

	i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej		
	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	Rzadko	-
	Żółtaczka cholestatyczna	-	Rzadko
	Uszkodzenie hepatocytów	-	Rzadko
	Żółtaczka	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	-
	Ostra niewydolność wątroby	-	Nieznana
	Zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	-	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	-	Często
	Wysypka	Niezbyt często	-
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	-	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry	-	Rzadko
	Pokrzywka	Niezbyt często	Rzadko
	Wykwity na błonach śluzowych	-	Rzadko
	Nadwrażliwość na światło	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Nieznana
	Zespół Stevensa-Johnsona	Nieznana	Nieznana
	Reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)	Nieznana	-
	Rumień wielopostaciowy	-	Nieznana
	Pęcherzyca	-	Nieznana
	Zaostrzenie łuszczycy	-	Nieznana
	Łuszczycowe zapalenie skóry	-	Nieznana
	Pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna	-	Nieznana
	Łysienie	-	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-	Bóle mięśniowe	Często	Często

szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	-	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-
	Zespół podobny do tocznia	Rzadko	
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	
	Bóle stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem	Nieznana	-
	Miopatia o podłożu immunologicznym	Nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększenie częstotliwości oddawania moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie wcześniej występującego białkomoczu	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Przemijająca impotencja	-	Niezbyt często
	Obniżenie libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Zmęczenie	-	Często
	Gorączka	-	Niezbyt często
	Oslabienie	Często	Rzadko
	Obrzęk	Nieznana	-

¹ W bardzo wyjątkowych przypadkach niedrożność dróg oddechowych spowodowana obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem.

² Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie)

³ W bardzo wyjątkowych przypadkach zgłaszano przypadki zgonu podczas stosowania inhibitorów ACE.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z rozuwastatyną

Nie ustalono szczególnego sposobu leczenia przedawkowania. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i, jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna w leczeniu przedawkowania.

Związane z ramiprylem

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być między innymi: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźną hipotensją, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie

Pacjent powinien być ściśle monitorowany, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Sugerowane środki obejmują pierwotną detoksykację (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz środki przywracające stabilność hemodynamiczną, w tym podanie agonistów alfa 1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenia lipidów; leki modyfikujące stężenia lipidów w połączeniu z innymi lekami
kod ATC: C10BX17

Mechanizm działania

Związane z rozuwastatyną

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Głównym miejscem działania rozuwastatyny jest wątroba, narząd docelowy dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL (ang. *low-density lipoprotein*) na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL (ang. *very-low-density lipoprotein*), zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Związane z ramiprylem

Ramiprylat, aktywny metabolit pro leku- ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń.

W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa

słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Związane z rozuwastatyną

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu całkowitego i trójglicerydów i zwiększa stężenia HDL (ang. *high-density lipoprotein*)-cholesterolu. Zmniejsza też stężenia ApoB (ang. *Apolipoprotein B*), nonHDL-C (ang. *non-HDL cholesterol*), VLDL-C (ang. *Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol*), VLDL-TG (ang. *Very Low-Density Lipoprotein triglycerides*) i zwiększa stężenia ApoA-I (ang. *Apolipoprotein A-I*) (patrz tabela 1.). Rozuwastatyna obniża również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C i nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 2 Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana procentowa względem wartości wyjściowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Działanie terapeutyczne uzyskuje się w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia a 90% maksymalnej odpowiedzi uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest zwykle w ciągu 4 tygodni i w dalszym okresie czasu utrzymuje się na tym poziomie.

Związane z ramiprylem

Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma poważnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3 do 6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalny efekt obniżający ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3 do 4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi (zjawiska z odbicia).

Niewydolność serca

Oprócz konwencjonalnej terapii lekami moczopędnymi i opcjonalnymi glikozydami nasercowymi wykazano skuteczność ramiprylu u pacjentów z klasami czynnościowymi II-IV New-York Heart Association. Substancja czynna miała korzystny wpływ na hemodynamikę serca (zmniejszone ciśnienie napełniania lewej i prawej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa serca i poprawiony wskaźnik sercowy). Zmniejszyło również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Związane z rozuwastatyną

Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku oraz w szczególnych populacjach, takich jak pacjenci z cukrzycą lub pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.

Łączne dane z badań klinicznych III fazy wykazały skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL około 4,8 mmol/l) do uzyskania wartości docelowych, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy (European Atherosclerosis Society, EAS) z 1998 roku. Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia cholesterolu LDL (< 3 mmol/l).

W ramach dużego badania klinicznego 435 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymywało od 20 do 80 mg rozuwastatyny w schemacie wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki miały korzystne działanie na stężenie lipidów i pozwoliły na osiągnięcie u pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. U 33% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C, które jest celem terapii wg zaleceń EAS (< 3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów (w tym 8 pacjentów pediatrycznych) z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawkach od 20 do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się średnio o 22%.

Badania kliniczne z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wykazały addytywne działanie zmniejszające stężenie triglicerydów, jeśli rozuwastatyna stosowana była w skojarzeniu z fenofibratem oraz zwiększające stężenie cholesterolu HDL podczas skojarzonego stosowania z niacyną (patrz punkt 4.4).

W wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (METEOR), 984 pacjentów w wieku od 45 do 70 lat i z niewielkim ryzykiem choroby wieńcowej serca (określonym jako $< 10\%$ przez 10 lat w skali ryzyka Framingham), ze średnim stężeniem cholesterolu LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ale z miażdżycą subkliniczną (wykrywaną pomiarem kompleksu intima-media tętnicy szyjnej) przydzielano losowo do grupy otrzymującej przez 2 lata albo 40 mg rozuwastatyny raz na dobę, albo placebo.

Rozuwastatyna znacząco zwalniała szybkość progresji maksymalnej grubości błony wewnętrznej i środkowej ścian tętnic szyjnych (CIMT, ang. *Carotid Intima Media Thickness*) dla 12 miejsc na tętnicy szyjnej w porównaniu do placebo o $-0,0145$ mm/rok [95% przedział ufności $-0,0196$ do $-0,0093$; $p < 0,0001$] Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła $-0,0014$ mm/rok ($-0,12\%$ /rok – nieistotna) dla rozuwastatyny w porównaniu z progresją $+0,0131$ mm/rok ($1,12\%$ /rok ($p < 0,0001$)) dla placebo. Dotychczas nie wykazano bezpośredniej zależności między zmniejszeniem wartości CIMT a zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowonaczyniowych. Populacja oceniana w badaniu METEOR charakteryzowała się małym ryzykiem choroby wieńcowej serca i nie reprezentowała populacji docelowej dla stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg.

W badaniu JUPITER (ang. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) oceniano wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym u 17 802 mężczyzn (w wieku 50 lat i starszych) i kobiet (w wieku 60 lat i starszych).

Uczestników badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo ($n=8901$) lub rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ($n=8901$), a okres obserwacji wyniósł średnio 2 lata.

W grupie otrzymującej rozuwastatynę stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p<0,001$) w porównaniu z grupą placebo.

W analizie post-hoc podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem i początkowym wynikiem w skali Framingham risk score $>20\%$ (1558 pacjentów) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ($p=0,028$) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 8,8 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmienną ($p=0,193$).

W analizie post-hoc podgrupy pacjentów z dużym ryzykiem (łącznie 9302 pacjentów) z wyjściowym ryzykiem SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) $\geq 5\%$ (ekstrapolowane dane w celu włączenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał mięśnia sercowego ($p=0,0003$) w grupie otrzymującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą placebo. Redukcja ryzyka bezwzględnego w odniesieniu do częstości zdarzeń wyniosła 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność w tej grupie dużego ryzyka pozostała niezmienną ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER 6,6% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo przerwało przyjmowanie badanego produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych. Najczęściej przyczyną przerwania leczenia były: bóle mięśni (0,3% w grupie rozuwastatyny, 0,2% w grupie placebo), bóle brzucha (0,03% w grupie rozuwastatyny, 0,02% w grupie placebo) i wysypka (0,02% w grupie rozuwastatyny, 0,03% w grupie placebo). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które notowano równie często lub częściej niż w grupie placebo, były zakażenia dróg moczowych (8,7% w grupie rozuwastatyny i 8,6% w grupie placebo), zapalenie nosogardzieli (7,6% w grupie rozuwastatyny i 7,2% w grupie placebo), ból pleców (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,9% w grupie placebo) oraz ból mięśni (7,6% w grupie rozuwastatyny i 6,6% w grupie placebo).

Związane z ramiprylem

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego/działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE, ang *Heart Outcomes Prevention Evaluation*), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości lub palenie papierosów). W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie obniża częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwotne punkty końcowe).

Tabela 3. Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n =4,645	n=4,652		
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 sercowonaczyniowych	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 uprzednio zdefiniowaną podgrupę z badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowym (CV, ang. *Cardiovascular*)), 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 RRR 24%; 95%CI [3-40], $p = 0,027$. Badanie REIN, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placeboz podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (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 h) lub ciężkim białkomoczem (≥ 3 g/24 h) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono następnie stratyfikację.

Podstawowa analiza w grupie pacjentów z najcięższym białkomoczem (obserwacja tej grupy została przerwana wcześniej ze względu na korzyści w ramieniu leczonym ramiprylem) wykazała, iż średnia wartość obniżenia GFR na miesiąc była niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo: $-0,54$ (0,66) wobec $-0,88$ (1,03) ml/min/miesiąc, $p = 0,038$. Różnica między grupami wynosiła $0,34$ [0,03– 0,65] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ($p = 0,02$).

Podwójna blokada układu renina-angiotencyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMran Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawałe mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności o 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka o 27% (95% CI, od 11% do 40%).

Dzieci i młodzież

Związane z rozuwastatyną

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą, w którym po 12-tygodniowej fazie (n=176, w tym 97 chłopców i 79 dziewcząt) następowała trwająca 40 tygodni faza otwarta, ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny (n=173, w tym 96 chłopców i 77 dziewcząt). Pacjenci w wieku od 10 do 17 lat (faza rozwoju wg skali Tannera II-IV, dziewczęta po upływie co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią otrzymywali przez 12 tygodni 5, 10 lub 20 mg rozuwastatyny na dobę albo placebo, a następnie przez 40 tygodni wszyscy otrzymywali codziennie rozuwastatynę. Na początku badania około 30% pacjentów było w wieku od 10 do 13 lat, a około 17%, 18%, 40% i 25% z nich znajdowało się w fazie rozwoju wg skali Tannera, odpowiednio, II, III, IV i V.

Stężenie cholesterolu LDL u pacjentów otrzymujących rozuwastatynę w dawce 5, 10 i 20 mg zmniejszyło się odpowiednio o 38,3%, 44,6% i 50,0% w porównaniu z 0,7% w grupie placebo.

Na zakończenie 40-tygodniowej otwartej fazy, w której zwiększano dawkę rozuwastatyny maksymalnie do 20 mg raz na dobę, 70 spośród 173 pacjentów (40,5%) uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL mniejsze niż 2,8 mmol/l.

Po 52 tygodniach leczenia prowadzonego w ramach badania nie stwierdzono wpływu na, wzrost, masę ciała, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4). Badanie to (n=176) nie było odpowiednie do porównania rzadkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Działanie rozuwastatyny oceniano również w trwającym 2 lata otwartym badaniu z zastosowaniem dawki zwiększanej aż do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu (ang. titration-to-goal) u 198 dzieci (88 chłopców i 110 dziewcząt w wieku od 6 do 17 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera <II-V) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną. Początkową dawką rozuwastatyny dla wszystkich pacjentów było 5 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do 9 lat (n=64) dawkę można było zwiększać maksymalnie do 10 mg raz na dobę, a u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat (n=134) maksymalną dawką było 20 mg raz na dobę.

Po 24 miesiącach stosowania rozuwastatyny średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C (liczone metodą najmniejszych kwadratów, LS, ang. *least-squares*) wobec wartości początkowych wyniosło -43% (wyjściowo 236 mg/dl, po 24 miesiącach 133 mg/dl). W każdej grupie wiekowej (6 do <10, 10<14 i 14 do <18) średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wobec wartości początkowych wyniosło, odpowiednio, -43% (234 mg/dl vs. 124 mg/dl), -45% (234 mg/dl vs. 124 mg/dl) i -35% (241 mg/dl vs. 153 mg/dl).

Zastosowanie rozuwastatyny w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg spowodowało również znaczące średnie zmiany w stosunku do wartości początkowych w odniesieniu do następujących wtórnych parametrów lipidowych i lipoproteinowych: HDL-C, TC (ang. *total cholesterol*), nie-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Każda z tych zmian prowadziła do poprawy parametrów lipidowych i utrzymywała się przez 2 lata.

Po 24 miesiącach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrastanie, masę ciała, wartość BMI lub dojrzewanie płciowe (patrz punkt 4.4).

Rozuwastatyna była badana w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu klinicznym ze zmianą schematu leczenia w toku badania, w którym lek w dawce 20 mg raz na dobę lub placebo były podawane 14 dzieciom i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie to obejmowało: 4-tygodniową czynną fazę wprowadzenia dietetycznego, podczas której pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 10 mg; fazę „cross-over” (zmiany schematu leczenia), na którą składał się 6-tygodniowy okres leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg z poprzedzającym go lub następującym po nim okresem podawania placebo; oraz 12-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego, w której wszyscy pacjenci byli leczeni rozuwastatyną w dawce 20 mg. Pacjenci, którzy rozpoczęli udział w badaniu w trakcie terapii ezetymibem lub aferezą, kontynuowali to leczenie przez cały okres udziału w badaniu.

Po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo zaobserwowano statystycznie istotne ($p=0,005$) zmniejszenie stężenia LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl lub 2,2 mmol/l). Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego (20,1%, $p=0,003$), cholesterolu nie-HDL (22,9%, $p=0,003$) oraz ApoB (17,1%, $p=0,024$). Stwierdzono także redukcję TG, LDL-C/HDL-C, całkowitego-C/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-1 po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu z placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg, które nastąpiło po 6 tygodniach stosowania placebo, utrzymywało się przez 12 tygodni ciągłego leczenia. Po zwiększeniu dawki do 40 mg u jednego pacjenta nastąpiło dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C (8,0%), całkowitego stężenia C, cholesterolu (6,7%) i nie-HDL-C (7,4%) po 6 tygodniach leczenia.

Podczas rozszerzonego, otwartego leczenia u 9 z tych pacjentów leczonych rozuwastatyną w dawce 20 mg przez okres do 90 tygodni, redukcja LDL-C utrzymywała się w zakresie od -12,1% do -21,3%.

U 7 pacjentów w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 8 do 17 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, podlegających ocenie w otwartym badaniu z wymuszonym zwiększaniem dawki (patrz wyżej), procentowe zmniejszenia stężenia LDL-C (21,0%), cholesterolu całkowitego (19,2%) oraz cholesterolu nie-HDL (21,0%) względem wartości wyjściowych po 6 tygodniach leczenia rozuwastatyną w dawce 20 mg były spójne z obserwowanymi w opisanym wcześniej badaniu u dzieci i młodzieży z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Europejska Agencja Leków uchyliła zobowiązanie do przedłożenia wyników badań z zastosowaniem rozuwastatyny u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, pierwotnej mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych (informacje dotyczące stosowania u dzieci zamieszczono w punkcie 4.2).

Związane z ramiprylem

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (73% z nadciśnieniem pierwotnym) w wieku od 6 do 16 lat pacjenci otrzymywali małe, średnie lub wysokie dawki ramiprylu do osiągnięcia stężenia ramiprylatu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u dorosłych w zakresie dawek 1,25 mg, 5 mg i 20 mg stosowanym w zależności od masy ciała. Pod koniec 4 tygodnia ramipryl okazał się nieskuteczny w obniżaniu ciśnienia skurczowego w punkcie końcowym, ale skutecznie obniżał ciśnienie rozkurczowe po podaniu najwyższej dawki. Zarówno średnie jak i wysokie dawki ramiprylu wykazały znaczące obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Efektu takiego nie obserwowano w 4 tygodniowym randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w którym początkowo zwiększano dawkę ramiprylu a następnie przerywano leczenie. W badaniu brało udział 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym). W badaniu tym wartości zarówno rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi uległy niewielkiemu zmniejszeniu, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny statystycznie, w przypadku wszystkich trzech przebadanych dawek: małej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) lub dużej (5 mg – 20 mg) ramiprylu stosowanych w zależności od masy ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności odpowiedzi od dawki w tej grupie wiekowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z rozuwastatyną

Wchłanianie

Maksymalne stężenia rozuwastatyny w osoczu są osiągane po około 5 godzinach od podania doustnego. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

Rozuwastatyna jest intensywnie wychwytywana przez wątrobę, będącą głównym miejscem syntezy cholesterolu i klirensu LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 L. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą.

Metabolizm

Metabolizm rozuwastatyny jest ograniczony (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazały, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Głównym izoenzymem uczestniczącym w metabolizmie rozuwastatyny był CYP2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są metabolity N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy wykazuje aktywność o około 50% słabszą niż rozuwastatyna natomiast postać laktonowa jest uznawana za klinicznie nieaktywną. Rozuwastatyna odpowiada za ponad 90% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA w krążeniu.

Eliminacja

Około 90% dawki rozuwastatyny wydalą się w postaci niezmienionej z kałem (obejmuje to wchłoniętą i niewchłoniętą substancję czynną), zaś pozostała część jest wydalana z moczem.

Około 5% wydalą się z moczem w postaci niezmienionej. Półokres eliminacji z osocza wynosi około 19 godzin. Półokres eliminacji nie zwiększa się przy większych dawkach. Średnia geometryczna klirensu osocznego wynosi około 50 litrów/godzinę (współczynnik zmienności 21,7%).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA wątrobowy wychwyt rozuwastatyny odbywa się przy udziale transportera błonowego OATP-C (ang. *organic anion transporter OATP1B*). Transporter ten ma ważne znaczenie dla wątrobowej eliminacji rozuwastatyny.

Liniowość/Nieliniowość

Układowa ekspozycja na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Nie stwierdza się zmian w parametrach farmakokinetycznych po dawkach podawanych wielokrotnie w ciągu dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku lub płci na farmakokinetykę rozuwastatyny u dorosłych.

Rasa

Badania farmakokinetyczne wskazują na około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u osób z Azji (Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) w porównaniu z osobami rasy białej; Azjaci z subkontynentu Indyjskiego wykazują około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} .

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce między osobami rasy białej a osobami rasy czarnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu osób wykazujących różny stopień upośledzenia czynności nerek łagodna lub umiarkowana choroba nerek nie miały wpływu na osoczowe stężenia rozuwastatyny lub jej N-demetylowej pochodnej. U osób z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie osoczowego stężenia rozuwastatyny i 9-krotne zwiększenie osoczowego stężenia pochodnej N-demetylowej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Stężenia rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym u osób hemodializowanych były o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu obejmującym osoby z różnego stopnia upośledzeniem czynności wątroby nie uzyskano dowodów na zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u chorych z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. 2 osoby z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha wykazywały jednak co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji układowej w porównaniu z osobami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha. Nie ma doświadczenia u osób z więcej niż 9 punktami w skali Childa-Pugha.

Polimorfizmy genetyczne

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (ang. *Sodium-independent organic anion-transporting polypeptide*) (OATP1B1) i/lub ABCG2 (ang. *ATP-binding cassette super-family G member 2*) (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Nie wykonuje się rutynowo takiego specyficznego genotypowania w praktyce klinicznej, ale u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego rodzaju polimorfizmy zaleca się mniejszą dzienną dawkę rozuwastatyny.

Związane z ramiprylem

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. W oparciu o odzysk z moczu oszacowano stopień wchłaniania na co najmniej 56%; spożycie pokarmu nie miało istotnego wpływu na wchłanianie.

Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalanie

Metabolity są wydalone głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu. Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających 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 obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Podanie doustne pojedynczej dawki ramiprylu skutkowało niewykrywalnym poziomem ramiprylu i jego metabolitów w mleku matki. Efekt po podaniu dawki wielokrotnej nie jest znany

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z rozuwastatyną

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG (ang. *human Ether-a-go-go-Related Gene*).

Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzone u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, ale nie u małp. Ponadto, po podaniu większych dawek obserwowano działanie toksyczne na jądra u małp i psów. Toksyczny wpływ na reprodukcję obserwowano u szczurów, stwierdzając zmniejszenie wielkości, masy ciała i przeżycia noworodków szczurzych po podaniu toksycznych dawek u matki, przy ekspozycji układowej kilkakrotnie większej od ekspozycji na poziomie terapeutycznym.

Związane z ramiprylem

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów. Przeprowadzono badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu u szczurów, psów i małp. U tych trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych w wysokości 250 mg/kg/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i

małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę. U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. U szczurów obu płci nie doszło do upośledzenia płodności. Podawanie ramiprylu w dobowych dawkach 50 mg/kg masy ciała lub większych, samicom szczura w okresie płodowym i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna silifikowana (celuloza mikrokrystaliczna (E460) i krzemionka koloidalna bezwodna) (E 551)

Magnezu stearynian (E572)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Krospowidon typ B

Hypromeloz

Sodu stearylofumar

Krzemionka hydrofobowa koloidalna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Oślonka kapsułki

Kastel, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelatyna

Wieczko

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Kastel, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Korpus

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

Wieczko

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Kastel, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Korpus
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelatyna

Wieczko
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

Kastel, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Korpus
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

Wieczko
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 30, 60, 90 lub 100 twardych kapsułek w blistrach z folii
OPA/Aluminium/PVC/Aluminium umieszczone w składanym tekturowym pudełku.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

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

Kastel, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde, pozwolenie nr: 26771
Kastel, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde, pozwolenie nr: 26772
Kastel, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde, pozwolenie nr: 26773
Kastel, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde, pozwolenie nr: 26774

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2023