

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Accord, 1,25 mg, kapsułki, twarde  
Ramipril Accord, 2,5 mg, kapsułki, twarde  
Ramipril Accord, 5 mg, kapsułki, twarde  
Ramipril Accord, 10 mg, kapsułki, twarde

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1, 25mg: każda kapsułka twarda zawiera 1, 25 mg ramiprylu.

2,5 mg: każda kapsułka twarda zawiera 2, 5 mg ramiprylu.

5 mg: każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu.

10 mg: każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

1,25 mg: żółto-białe kapsułki twarde rozmiaru 4 z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „R” na wieczku i „1,25” na korpusie kapsułki, zawierające białawy do białego proszek.

2,5 mg: pomarańczowo-białe kapsułki twarde rozmiaru 4 z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „R” na wieczku i „2,5” na korpusie kapsułki, zawierające białawy do białego proszek.

5 mg: czerwono – białe kapsułki twarde rozmiaru 4 z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „R” na wieczku i „5” na korpusie kapsułki, zawierające białawy do białego proszek.

10 mg: niebiesko – białe kapsułki twarde rozmiaru 4 z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „R” na wieczku i „10” na korpusie kapsułki, zawierające białawy do białego proszek.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

- Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- o jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- o cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

- Leczenie chorób nerek:

- o Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
- o Jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- o Jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu  $\geq 3$  g/dobę (patrz punkt 5.1).

- Leczenie objawowej niewydolności serca.

- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawałe serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Podanie doustne

Zaleca się przyjmowanie produktu Ramipril Accord codziennie o tej samej porze dnia.

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

Produkt Ramipril Accord powinien być przyjmowany z płynami; nie wolno go kruszyć ani żuć.

### **Dawkowanie**

#### *Dorośli*

##### Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po rozpoczęciu leczenia produktem Ramipril Accord może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować hipowolemia i (lub) hiponatremia. Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Ramipril Accord (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie produktem Ramipril Accord należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu Ramipril Accord powinno być ustalone w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

#### *Nadciśnienie tętnicze*

Dawka powinna być zindywidualizowana w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego.

Produkt Ramipril Accord może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Dawka początkowa

Produkt Ramipril Accord powinien być włączany do leczenia stopniowo, dawką początkową 2,5 mg na dobę.

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu Ramipril Accord wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

#### *Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego*

#### Dawka początkowa

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

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 10 mg produktu Ramipril Accord raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### *Leczenie choroby nerek*

##### U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:

#### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Ramipril Accord wynosi 1,25 mg raz na dobę.

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

##### U chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

#### Dawka początkowa

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

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Dawka docelowa wynosi 10 mg.

##### U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, z białkomoczem $\geq 3$ g/dobę.

#### Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Ramipril Accord wynosi 1,25 mg raz na dobę.

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta.

Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

#### *Objawowa niewydolność serca*

#### Dawka początkowa

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

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu Ramipril Accord powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

## *Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca*

### Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę.

Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi  $\geq 60$  ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipril jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu Ramipril Accord należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg produktu Ramipril Accord.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek powinno być wolniejsze ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo starych i osłabionych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii ramiprilem u dzieci i młodzieży nie została ustalona. Obecnie dostępne dane dotyczące stosowania ramiprilu opisane są w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3 jednak nie pozwalają one na ustaleniu zaleceń dotyczących dawkowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę)
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIIRA).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril Accord z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1)

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Szczególne grupy pacjentów

*Ciąża:* Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIIRA) nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIIRA nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy rozpocząć alternatywną formę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### o *Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

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

Pacjenci ze znacznie wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w wyniku zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki. Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz poddać pacjenta obserwacji medycznej obejmującej monitorowanie ciśnienia tętniczego w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów ze niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Na ogół zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię lub niedobór sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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.

- *Przejściowa lub utrwalona niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

#### Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

#### Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być modyfikowane, zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

#### Obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko to może być większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki takie jak inhibitory mTOR [(ang. mammalian target of rapamycin - ssaczy cel rapamycyny) np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus] lub wildagliptynę lub racekadotryl. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem Ramipril Accord.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramipril Accord (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

#### Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergenów wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu Ramipril Accord przed odczulaniem.

#### Monitoring poziomu elektrolitów - Hiperkaliemia

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, osoby > 70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca oraz z kwasicią metaboliczną. Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu

w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### *Monitoring poziomu elektrolitów - Hiponatremia*

U niektórych pacjentów leczonych ramiprilem obserwowano wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH)) a następnie hiponatremii. Zaleca się, aby u pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii regularnie monitorować stężenie sodu w surowicy.

#### *Neutropenia i (lub) agranulocytoza*

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia i (lub)/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii (patrz punkt 4.5 i 4.8).

#### *Różnice etniczne*

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Kaszel*

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Zazwyczaj kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Przeciwwskazane skojarzenia*

Pozaustrójowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych innej klasy.

#### *Środki ostrożności*

*Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym stosowany samodzielnie lub w produktach złożonych z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna)*

Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

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

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi).

*Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu Ramipril Accord:*  
Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

*Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:* Podwyższone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

*Sole litu:* Wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu.

*Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę:* Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:* Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania produktu Ramipril Accord. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

*Inhibitory kinazy mTOR lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4):* u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory kinazy mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę występuje podwyższone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

*Racekadotryl:* W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), jak np. racekadotryl, zgłaszano zwiększenie ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt Ramipril Accord nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogenicznego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat terapeutyczny.

Leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

### **Karmienie piersią**

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), lek ten nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zamianie produktów. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługi maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa.

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

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

			zmniejszona liczba płytek krwi		
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia widzenia obejmujące nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>			Upośledzenie słuchu, szumy uszne		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Nieproduktywne, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunki, nudności, wymioty	Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń ruchomy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność			

		nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się paznokcia od łożyska)	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle stawów			
<u>Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania</u>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Objaw Raynauda
<u>Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania</u>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwwjadrowych
<u>Zaburzenia endokrynologii</u>					Zespół Schwartz-Barttera (zespół

<i>czne</i>					niewłaściwego uwalniania wazopresyny - SIADH)
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Podwyższone aktywności transaminaz i(lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczkacholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko).
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijająca impotencja, obniżenie libido			Ginekomastia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu oceniano w trakcie dwóch badań klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat. Podczas gdy charakter i ciężkość działań niepożądanych była podobna do tych występujących u osób dorosłych, częstotliwość ich występowania była wyższa u dzieci:

Tachykardia, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej i katar, występowały często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i niezbyt często (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) w populacji osób dorosłych.

Zapalenie spojówek występowało często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i rzadko (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) w populacji osób dorosłych.

Drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u dzieci, podczas gdy u dorosłych działania te występowały rzadko (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u dzieci nie różni się znacznie od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek.

### Sposób postępowania

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensinamide). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykle, kod ATC C09A A05.

#### Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

#### Farmakodynamika

Właściwości hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.

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

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Maksymalny efekt po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę serca (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, wzrost pojemności minutowej oraz wskaźnika sercowego). Ramipryl zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

#### Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego/działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów 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).

#### **Badanie HOPE: Główne wyniki**

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	<b>N = 4645</b>	<b>N = 4652</b>		
<b>Pierwotne złożone punkty końcowe</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>				
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  $\geq 55$  lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), 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, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo

z 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 godz.) lub ciężkim białkomoczem ( $\geq 3$  g/24 godz.) 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) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ( $p = 0,02$ ).

Podwójna blokada układu renina-angiotencyna-aldosteron

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan 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 sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

#### Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem rozpoczynano w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. 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

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, 2,5 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**

### Farmakokinetyka i metabolizm

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte 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, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty 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.

#### Wydalenie

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację 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.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe 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.

#### Laktacja

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

#### Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała  $\geq 10$  kg. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg m.c., ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany z masą ciała ( $p < 0,01$ ), jak również z dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększa się wraz z wiekiem dzieci w całym zakresie stosowanych dawek.

U dzieci stopień ekspozycji po dawce 0,05 mg/kg m.c. był porównywalny do stwierdzonego u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Po dawce 0,2 mg/kg m.c. stopień ekspozycji był większy niż u dorosłych po maksymalnej zalecanej dawce (10 mg na dobę).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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. 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.

U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Zawartość kapsułki:**

Skrobia żelowana kukurydziana

#### **Otoczka kapsułki (korpus):**

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Woda oczyszczona

**Otoczka kapsułki (wieczko):**

Żelatyna  
Woda oczyszczona  
Erytrozyna (E 127) (dla mocy 2,5 mg, 5 mg i 10 mg)  
Indygotyna (E 132) (dla mocy 10 mg)  
Żelaza tlenek czarny (E 172) (dla mocy 10 mg)  
Żelaza tlenek żółty (E 172) (dla mocy 1,25 mg i 2,5 mg)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Błękit patentowy (E 131) (dla mocy 5 mg)

**Tusz:**

Szelak  
Glikol propylenowy  
Potasu wodorotlenek  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

**6.3 Okres ważności**

1,25 mg: 18 miesięcy

2,5 mg: 2 lata (dla blistrów Aluminium/Aluminium) i 18 miesięcy (dla blistrów PVdC-Aluminium)

5 mg i 10 mg: 3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera po 7, 14, 21, 28, 30, 50, 90 lub 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

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

21232 - 21235

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

29.05.2013

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