

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril Krka, 5 mg, tabletki  
Ramipril Krka, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).  
Każda tabletką zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

|         | 5 mg, tabletki | 10 mg, tabletki |
|---------|----------------|-----------------|
| laktoza | 91,65 mg       | 183,54 mg       |

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

5 mg: różowe, niepowlekane, płaskie tabletki w kształcie kapsułki (8,8 x 4,4 mm)  
10 mg: białe do prawie białych, niepowlekane, płaskie tabletki w kształcie kapsułki (11,0 x 5,5 mm)

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

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

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

Leczenie chorób nerek:

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

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy Ramipril Krka należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

##### Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po włączeniu produktu leczniczego Ramipril Krka do leczenia może występować niedociśnienie; częstość występowania niedociśnienia jest większa u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) zaburzenia elektrolitowe.

Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ramipril Krka (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących leki moczopędne, leczenie produktem leczniczym Ramipril Krka powinno być rozpoczynane od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu leczniczego Ramipril Krka powinno być ustalane w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

#### *Nadciśnienie tętnicze*

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

Produkt leczniczy Ramipril Krka może być stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych klas (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

##### Dawka początkowa

Produkt leczniczy Ramipril Krka powinien być włączany do leczenia stopniowo z 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).

##### Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w odstępach dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka wynosi 10 mg/dobę. Lek jest zwykle przyjmowany raz na dobę.

#### *Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego*

##### Dawka początkowa

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

##### Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

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

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

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### *Leczenie choroby nerek*

##### U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią

##### Dawka początkowa

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

#### Dostosowywanie 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 pacjentów z cukrzycą i z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego*

##### Dawka początkowa

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

#### Dostosowywanie 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 lub dwóch tygodniach 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, określonej na podstawie białkomoczu $\geq 3$ g/dobę*

##### Dawka początkowa

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

#### Dostosowywanie dawki 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 na dobę.

#### Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zalecane jest podawanie leku w dwóch dawkach podzielonych.

#### *Profilaktyka 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 do 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### Dostosowywanie dawki 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, leczenie należy przerwać. Nadal brak wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. 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 dawki.

### 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, zmiana dawki początkowej nie jest konieczna (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, zmiana dawki początkowej nie jest konieczna (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 pacjentów hemodializowanych z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest usuwany podczas dializy tylko w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; produkt leczniczy powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Ramipril Krka należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ramiprylu u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ramipril Krka codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Ramipril Krka może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połączyć popijając płynem. Tabletek nie należy kruszyć ani żuć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany poprzednim stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II - ang. AIIRAs).
- 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 punkty 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramipril Krka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ramipril Krka wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Szczególne grupy pacjentów

###### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRAs nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE/AIIRAs należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

###### *Pacjenci o podwyższonym ryzyku niedociśnienia*

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron*  
U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron występuje zwiększone ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub podawany jednocześnie lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

W związku z oczekiwaną istotną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron konieczny jest nadzór medyczny obejmujący kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, na przykład u:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem dopływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjentów, u których występują lub mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym pacjentów leczonych lekami moczopędnymi),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru elektrolitów (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.

- *Przemijająca lub przewlekła niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ciężkiego niedociśnienia*

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 powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane 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 przeszczepie nerki.

#### Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z upośledzeniem oddychania lub bez niego) był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (ang. mammalian target of rapamycin - ssaczy cel rapamycyny) (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ramipril Krka.

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramipril Krka (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 rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Ramipril Krka przed odczulaniem.

#### Monitorowanie elektrolitów: hiperkaliemia/stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku >70 lat, osoby ze źle kontrolowaną cukrzycą.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub u osób przyjmujących inne substancje czynne związane ze wzrostem stężenia potasu w surowicy np. heparyna, trimetoprym lub

kotrimoksazol znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### Monitorowanie elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

#### Neutropenia/agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również występowanie zahamowania czynności szpiku. Należy kontrolować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej 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 punkty 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 małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

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

#### Substancje pomocnicze

Ramipril Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

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

Dane 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

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na podwyższone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli

przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków przeciwnadciśnieniowych innej klasy.

### Środki ostrożności

*Sole potasu, heparyna, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus, cyklosporyna)*

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid (patrz punkt 4.4). Z tego względu, leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

*Cyklosporyna:* podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

*Heparyna:* podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

*Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje mogące obniżyć ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ciężkie zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna)*

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

*Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Ramipril Krka*

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

*Allopuryinol, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy, 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 przeciwnadciśnieniowego działania produktu Ramipril Krka. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

*Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego*

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



Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i inhibitorów DPP-4 (np. wildagliptyny) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność na początku leczenia racekadotrylem, inhibitorami mTOR lub inhibitorami DPP-4 (patrz punkt 4.4).

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

##### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Ramipril Krka nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Ramipril Krka jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE/antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkodzający płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze, oliguria i hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania ramiprylu w czasie karmienia piersią (patrz punkt 5.2) nie zaleca się stosowania tego leku w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwnadciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość 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   |
|--|------------------------------------|--|---|---------------|---|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>              |                                    | eozynofilia  | zmniejszona liczba białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszona liczba erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi |               | aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>              |                                    |  |   |               | reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, podwyższone miano przeciwciał przeciwwjądrowych   |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>                    |                                    |  |   |               | zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)  |
| <b>Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania</b> | zwiększone stężenie potasu we krwi | jadłowstręt, zmniejszenie apetytu  |   |               | zmniejszone stężenie sodu we krwi   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                           |                                    | obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność | stan splątania  |               | zaburzenia uwagi  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                     | ból głowy, zawroty głowy           | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku                           | drżenie, zaburzenia równowagi   |               | niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu |
| <b>Zaburzenia</b>                                      |                                    | zaburzenia widzenia,   | zapalenie   |               |   |

|   |   |  |  |                          |   |
|---|---|--|--|--------------------------|---|
| <b>oka</b>  |   | w tym nieostre widzenie  | spojówek   |                          |   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |   |  | zaburzenia słuchu, szumy uszne   |                          |   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |   | niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe   |  |                          |   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | niedociśnienie niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie   | uderzenia gorąca   | zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń  |                          | objaw Raynauda  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | nieproduktywne, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność  | skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej   |  |                          |   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty | zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzane podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej | zapalenie języka   |                          | aftowe zapalenie jamy ustnej  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |   | podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej  | żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów  |                          | ciężka niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | wysypka zwłaszcza palmistogrudkowa  | obrzęk naczynioruchowy, w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczynioruchowym  | złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza - oddzielenie się paznokcia od łożyska | nadwrażliwość na światło | toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy,                                 |

|  |                                    |   |         |  |   |
|--|------------------------------------|---|---------|--|---|
|  |                                    | może zakończyć się zgonem, świąd, nadmierne pocenie się   |         |  | pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | skurcze mięśni, bóle mięśniowe     | bóle stawów   |         |  |   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                    | zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi |         |  |   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                    | przemijająca impotencja, obniżenie libido   |         |  | ginekomastia  |
| <b>Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania</b>      | ból w klatce piersiowej, zmęczenie | gorączka  | astenia |  |   |

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu był oceniany w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 325 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 16 lat. Chociaż nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pod względem rodzaju i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy pacjentami pediatrycznymi, a pacjentami dorosłymi, jednak następujące działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży:

- Tachykardia, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie spojówek występowały często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i młodzieży i niezbyt często (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występowało często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (tj.  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) u pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (tj.  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) u pacjentów dorosłych.

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży jest porównywalny do 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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **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.

### Postępowanie po przedawkowaniu

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 środki 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 konwertazy angiotensyny, proste, kod ATC: C09AA05.

### 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 rozpadu 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 małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Właściwości przeciwnadciśnieniowe:*

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 działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia leku. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym.

Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe 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 przeciwnadciśnieniowe.

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 lekami moczopędnymi i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę serca (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Profilaktyka sercowo-naczyniowa/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 choroby układu sercowo-naczyniowego 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 niskiej 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 złożone punkty końcowe).

#### **Badanie HOPE: Główne wyniki**

|  | Ramipryl<br>%   | Placebo<br>%    | Ryzyko względne<br>(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> |
| <i>Zawał mięśnia sercowego</i>                                 | 9,9             | 12,3            | 0,80 (0,70 - 0,90)                         | <0,001           |
| <i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i>                    | 6,1             | 8,1             | 0,74 (0,64 - 0,87)                         | <0,001           |
| <i>Udar</i>  | 3,4             | 4,9             | 0,68 (0,56 - 0,84)                         | <0,001           |
| <b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>                             |                 |                 |  |                  |
| <i>Zgon ze wszystkich przyczyn</i>                             | 10,4            | 12,2            | 0,84 (0,75 - 0,95)                         | 0,005            |
| <i>Konieczność rewaskularyzacji</i>                            | 16,0            | 18,3            | 0,85 (0,77 - 0,94)                         | 0,002            |
| <i>Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej</i> | 12,1            | 12,3            | 0,98 (0,87 - 1,10)                         | NS               |
| <i>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</i>             | 3,2             | 3,5             | 0,88 (0,70 - 1,10)                         | 0,25             |
| <i>Powikłania związane z cukrzycą</i>                          | 6,4             | 7,6             | 0,84 (0,72 - 0,98)                         | 0,03             |

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowany punkt 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 (ang. Ramipril Efficacy in Nephropathy), wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej (ang. GFR - glomerular function rate) 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 (podgrupa zakończona 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 (ang. ESRD - end-stage renal disease) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ( $p = 0,02$ ).

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan 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.

#### *Profilaktyka wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego*

Badanie AIRE (ang. Acute Infraction Ramipril Efficacy) obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było włączane 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 na poziomie 5,7% oraz względną zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% przedział ufności [11% - 40%]).

#### Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym) w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu do osiągnięcia stężenia ramiprylatu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u dorosłych w zakresie dawek: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg stosowanych w zależności od masy ciała. Pod koniec 4. tygodnia, ramipryl okazał się

nieskuteczny w zmniejszaniu ciśnienia skurczowego w punkcie końcowym, ale w największej dawce skutecznie zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średniej i dużej dawce znacząco zmniejszał skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem. Nie obserwowano takiego efektu w ciągu 4 tygodni stosowania coraz większych dawek w randomizowanym badaniu odstawiania ramiprylu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 218 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), gdzie 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 u badanej populacji dzieci i młodzieży.

## **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. Stopień wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne 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.

#### Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 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. Jednakże stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.



### Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu (10 mg) nie wykrywa się ramiprylu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

### Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała >10 kg. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl było szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągnął 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. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci osiągnęła stopień ekspozycji porównywalny do stwierdzanego u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci spowodowała ekspozycję większą niż u dorosłych dla maksymalnej zalecanej dawki 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 trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 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 zaburzenia płodności.

Podawanie ramiprylu szczurom płci żeńskiej w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych większych bądź równych 50 mg/kg masy ciała.

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

Nieodwracalne uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorowęglan

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia żelowana, kukurydziana

Sodu stearylofumarat

Żelaza tlenek żółty - tylko w tabletkach 5 mg

Żelaza tlenek czerwony - tylko w tabletkach 5 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

5 mg: pozwolenie nr 21286

10 mg: pozwolenie nr 21287

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.10.2018 r.

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

13.09.2019 r.