

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axtil 5 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axtil 5 mg: jedna tabletki zawiera 5 mg ramiprylu  
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna (96,47 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Axtil 5 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsulek, barwy różowej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R3.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie schorzeń nerek.
  - Cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa w początkowej fazie rozpoznana na podstawie mikroalbuminurii.
  - Rozwinięta cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1).
  - Rozwinięta niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu co najmniej 3 g na dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności związanej z fazą ostrą zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca; rozpoczęcie stosowania > 48 godzin po ostrym zawale mięśnia sercowego.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się, aby Axtil był przyjmowany każdego dnia o tej samej porze. Axtil można stosować przed, w trakcie lub po posiłkach, ponieważ spożywanie pokarmu nie zmienia jego dostępności biologicznej (patrz punkt 5.2). Lek Axtil należy połykać, popijając płynem.

#### Dorośli

*Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi:*

Po rozpoczęciu stosowania leku Axtil może wystąpić niedociśnienie tętnicze; możliwość wystąpienia takiego stanu jest większa u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki moczopędne. Należy w związku z tym zachować ostrożność, ponieważ pacjenci mogą być odwodnieni i/lub mogą mieć niedobór soli mineralnych.

Jeśli to możliwe, lek moczopędny należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania leku Axtil (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, w przypadku, gdy nie odstawiono leku moczopędnego, stosowanie leku Axtil należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynności nerek i stężenia potasu w surowicy. W okresie późniejszym dawkowanie leku Axtil należy zmodyfikować dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

### ***Nadciśnienie tętnicze***

Dawkę należy określić w sposób indywidualny zgodnie z charakterystyką pacjenta (patrz punkt 4.4) i wysokością ciśnienia tętniczego.

Axtil można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych.

#### ***Dawka początkowa:***

Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku Axtil powinno następować stopniowo;

U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron po podaniu dawki początkowej może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. W takim przypadku pacjentom zaleca się podanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg, zaś rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

#### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

Dawkę można podwajać w odstępie dwóch do czterech tygodni, dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka leku Axtil wynosi 10 mg na dobę. Dawka jest zazwyczaj podawana raz dziennie.

### ***Leczenie schorzeń nerek***

#### ***Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią***

##### ***Dawka początkowa:***

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie.

##### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

#### ***Pacjenci z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego***

##### ***Dawka początkowa:***

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg leku Axtil raz dziennie.

##### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki dobowej do 5 mg leku Axtil po jednym lub dwóch tygodniach, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobowa wynosi 10 mg.

#### ***Pacjenci z niecukrzycową nefropatią kłębuszkową i makroproteinurią $\geq 3$ g na dobę***

##### ***Dawka początkowa:***

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie.

##### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

### ***Leczenie objawowej niewydolności serca***

#### ***Dawka początkowa:***

U pacjentów w stabilnym stanie, leczonych diuretykami zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę.

#### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

Dawkę leku Axtil należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zaleca się podawanie leku dwa razy na dobę.

### ***Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego z niewydolnością serca***

#### ***Dawka początkowa:***

Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym; wynosi ona 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana, należy zastosować dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni, a następnie zwiększyć dawkę do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać.

Patrz także informacje dotyczące dawkowania u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi (powyżej).

#### ***Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca:***

Dawkę dobową następnie zwiększa się, podwajając ją w odstępach jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Dawkę podtrzymującą należy podzielić na 2 dawki dobowe, jeśli jest to możliwe.

Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal brak dostatecznych informacji dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) zastoinową niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. Jeśli podejmie się decyzję o leczeniu takich pacjentów, zaleca się zacząć leczenie od dawki 1,25 mg raz na dobę, zachowując szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki.

### ***Szczególne grupy pacjentów***

#### ***Pacjenci z niewydolnością nerek***

Dawka dobowa u pacjentów z niewydolnością nerek zależy od klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny jest większy lub równy 60 ml/min, modyfikacja dawki początkowej (2,5 mg na dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobową to 10 mg,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, modyfikacja dawki początkowej (2,5 mg na dobę) nie jest konieczna; maksymalna dawka dobową to 5 mg,
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, zaś maksymalna dawka dobową to 5 mg,
- pacjenci z nadciśnieniem poddawani hemodializie: ramipryl w niewielkim stopniu ulega dializowaniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, zaś maksymalna dawka dobową to 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

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

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stosowanie leku Axtil można rozpoczynać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza, zaś maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg leku Axtil.

#### ***Osoby w wieku podeszłym***

Dawka początkowa leku powinna być niższa, zaś zwiększanie jej powinno być wolniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć podanie zmniejszonej dawki początkowej 1,25 mg ramiprylu.

#### ***Dzieci i młodzież***

Nie zaleca się stosowania leku Axtil u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w związku z brakiem wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności.

#### 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE (konwertazy angiotensyny) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub wskutek wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA)).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczości krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno podawać ramiprylu pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

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

##### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Ciąża*

Podawania inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać w okresie ciąży. Jeśli podawanie inhibitorów ACE zostanie uznane za niezbędne, pacjentkom planującym zajście w ciążę, należy podawać inne leki przeciwnadciśnieniowe, których profil bezpieczeństwa pozwala na podawanie w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast odstawić inhibitory ACE i w razie konieczności rozpocząć inne stosowne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

##### *Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia tętniczego*

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*  
Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ostry, znaczący spadek ciśnienia tętniczego i obniżenie czynności nerek wskutek hamowania ACE, szczególnie, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie lek moczopędny podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.  
U poniżej wymienionych pacjentów należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i poddać nadzorowi lekarskiemu, w tym obserwacji ciśnienia tętniczego:
  - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
  - pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
  - pacjentów z istotnym hemodynamicznie zaburzeniami napływu i odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej),
  - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej przy drugiej czynnej nerce,
  - pacjentów, u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjenci leczeni lekami moczopędnymi),
  - pacjentów z marskością wątroby i/lub wodobrzuszem,
  - pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami wywołującymi niedociśnienie tętnicze.Zaleca się zazwyczaj skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli przed rozpoczęciem leczenia (u pacjentów z niewydolnością serca należy jednak rozważyć zasadność takiego postępowania korygującego względem ryzyka hiperwolemii).
- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci narażeni na ryzyko niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarza.

*Pacjenci w wieku podeszłym*  
Patrz punkt 4.2.

### ***Zabiegi chirurgiczne***

Zaleca się, aby przerwać stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, jeśli to możliwe, na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

### ***Kontrola czynności nerek***

Przed leczeniem oraz w jego trakcie należy kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę, w szczególności w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Szczególnie ścisłej kontroli wymagają pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Występuje ryzyko upośledzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

### ***Obrzęk naczynioruchowy***

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym ramipryl, stwierdzano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić Axtil.

Należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, obserwować pacjenta, przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisać do domu dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów, którym podawano inhibitory ACE, w tym Axtil, stwierdzano obrzęk naczynioruchowy jelit. (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha, któremu niekiedy towarzyszyły nudności lub wymioty.

### ***Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania***

W przypadku hamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Należy rozważyć czasowe odstawienie leku Axtil przed odczulaniem.

### ***Hiperkaliemia***

Hiperkaliemię stwierdzano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lekiem Axtil. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą chorzy z niewydolnością nerek, w wieku podeszłym (> 70 lat), z niekontrolowaną cukrzycą lub przyjmujący sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas oraz inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu lub ze stanami, takimi jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeżeli jednocześnie podawanie wyżej wymienionych leków zostanie uznane za konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### ***Neutropenia i agranulocytoza***

Rzadko stwierdzano neutropenię i agranulocytozę, a także trombocytopenię i niedokrwistość, podobnie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę białych krwinek, aby wykryć ewentualnie występującą leukopenię. Kontrola powinna być częstsza w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą naczyń (np. toczeń rumieniowaty i twardzina) oraz podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### ***Różnice etniczne***

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny w populacji osób rasy czarnej.

### ***Kaszel***

W czasie stosowania inhibitorów ACE stwierdzano kaszel. Kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zakończeniu leczenia. W ramach rozpoznania różnicowego kaszlu należy rozważyć możliwość występowania kaszlu wywołanego inhibitorem ACE.

#### **Zawartość laktozy**

Nie należy podawać leku pacjentom z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### **Przeciwwskazane połączenia**

Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczności krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi, takie jak dializa i hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu wskutek zwiększonego zagrożenia ciężkimi reakcjami rzekomoanafilaktycznymi (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest niezbędne, należy uwzględnić możliwość zastosowania innego rodzaju błony dializacyjnej lub środka przeciwnadciśnieniowego innej klasy.

#### **Środki ostrożności przy stosowaniu**

*Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna):* może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczna jest ścisła kontrola stężenia potasu w surowicy.

*Środki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) oraz inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, spożywanie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):* można spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

*Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą powodować zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leku Axtil:* zaleca się stałą kontrolę ciśnienia tętniczego.

*Allopuryinol, środki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, leki cytostatyczne i inne substancje mogące zmieniać liczbę krwinek:* zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

*Sole litu:* inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może zwiększyć toksyczność litu. Należy kontrolować stężenie litu.

*Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:* mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się stałą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz kwas acetylosalicylowy:* należy oczekiwać zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego leku Axtil. Ponadto, jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek oraz wzrostu stężenia potasu we krwi.

### **4.6. Ciąża i laktacja**

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

### **Ciąża**

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego podczas stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie były jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Jeśli stosowanie inhibitorów ACE nie zostanie uznane za niezbedne, pacjentkom planującym zajście w ciążę należy podawać inne leki przeciwnadciśnieniowe, których profil bezpieczeństwa stosowania pozwala na podawanie w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast odstawić inhibitory ACE i w razie konieczności rozpocząć inne stosowne leczenie. Stwierdzono, że podawanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest toksyczne dla płodu ludzkiego (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle kontrolować pod kątem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### **Laktacja**

Ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego podawania; preferowane są inne leki, których profil bezpieczeństwa podczas karmienia piersią jest lepiej określony, w szczególności w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Niektóre działania niepożądane (np. objawy hipotensji, takie jak zawroty głowy) mogą zmniejszać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, dlatego stanowią zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności mają szczególne znaczenie (np. przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn). Może to wystąpić szczególnie na początku leczenia lub w przypadku zmiany dotychczas stosowanych leków na ramipryl. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez kilka godzin po zażyciu pierwszej dawki leku lub po zwiększeniu dawki.

#### **4.8. Działania niepożądane**

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

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości kolejne działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającej się ciężkości.

	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Bardzo rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia,			

		arytmia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</i>		Eozynofilia	Obniżona liczba białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), obniżona liczba czerwonych krwinek, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżona liczba płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy (o podłożu błędnikowym), utrata odczuwania smaku, zaburzone odczuwanie smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwiennoy oraz przemijający udar niedokrwiennoy , zaburzenie czynności psychomotory cznych, uczucie pieczenia, omamy węchowe
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, na przykład niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Pogorszenie słuchu, szumy uszne		
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym astma, obrzęk błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zapalenie jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie	Zapalenie trzustki (stwierdzano bardzo rzadkie przypadki zgonów po	Zapalenie języka		Afty w jamie ustnej

	brzuszej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	zastosowaniu inhibitorów ACE), podwyższona aktywność enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń naczyniorucho wy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie śluzówki żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, zwiększenie wcześniej występującego białkomoczu, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyń naczyniorucho wy, w bardzo rzadkich przypadkach niedrożność dróg oddechowych wskutek obrzęku naczyń naczyniorucho wego może prowadzić do zgonu, świąd, nadmierna potliwość	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	Reakcje nadwrażliwość	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycowe zapalenie skóry, pęcherzowe

					lub liszajcowe, aftowe zapalenie jamy ustnej, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	kurcze mięśni, bóle mięśni	Bóle stawów			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, obniżenie łaknienia			Obniżone stężenie sodu we krwi
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie ortostatyczne, obniżone ciśnienie tętnicze, omdlenia	Zaczerwienienie	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń		Zespół Raynauda
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bóle w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Oslabienie		
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>					Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, wzrost stężenia przeciwciał przeciwjądrowych
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub wzrost bilirubiny sprzężonej	Żółtaczkacholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolytyczne zapalenie wątroby (w bardzo rzadkich przypadkach prowadzące do zgonu)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijające zaburzenia wzrodu, zmniejszenie libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia</i>		Obniżenie	Stany splątania		Zaburzenia

<i>psychiczne</i>		nastroju, niepokój, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność			uwagi
-------------------	--	---	--	--	-------

#### 4.9. Przedawkowanie

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym i wstrząsem), bradykardię, zaburzenia stężenia elektrolitów i niewydolność nerek. Pacjenta należy objąć dokładną obserwacją, zaś leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych sposobów postępowania należą odtruwanie pierwotne (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz środki przywracające równowagę hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa 1 adrenergicznych lub podawanie angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czyli aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, proste  
Kod ATC: C 09 AA 05

#### *Mechanizm działania*

Ramiprylat, czyli aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II – aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne, a także rozkład bradykininy – aktywnej substancji rozszerzającej naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była mniejsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym – jest to populacja osób z nadciśnieniem i zazwyczaj niską aktywnością reniny – niż u pacjentów innych ras.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

##### *Właściwości przeciwnadciśnieniowe*

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne obniżenie obwodowego oporu tętniczego. Zasadniczo nie występują większe zmiany przepływu osocza przez nerki i szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej bez wyrównawczego wzrostu częstości akcji serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego dawki pojedynczej występuje po 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Maksymalne działanie dawki pojedynczej występuje zazwyczaj po 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku dłuższego stosowania ramiprylu uwidacznia się zazwyczaj po 3 do 4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przy długotrwałym leczeniu, trwającym 2 lata.

Nagle odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nasilonego wzrostu ciśnienia tętniczego (zjawiska odbicia).

#### *Niewydolność serca*

Oprócz typowego leczenia polegającego na podawaniu leków moczopędnych i ewentualnie glikozydów nasercowych, wykazano, że ramipryl jest skuteczny u pacjentów, w klasie czynnościowej II do IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Lek miał korzystne działanie na hemodynamikę serca (obniżenie ciśnienia napełniania komory lewej i prawej, obniżenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, zwiększona pojemność minutowa serca i poprawa wskaźnika sercowego). Zmniejsza ponadto aktywację neuroendokrynologiczną.

#### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

##### *Ochrona nerek:*

W badaniu MICRO-HOPE oceniano wynik włączenia ramiprylu w dawce 10 mg dodanego do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (bez górnej granicy wieku), z przewagą chorych z cukrzycą typu 2 (oraz co najmniej jeden innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego) z prawidłowym ciśnieniem lub nadciśnieniem tętniczym.

Analiza pierwotna wykazała, że u 117 (6,5%) chorych otrzymujących ramipryl i u 149 (8,4%) chorych otrzymujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 24% (RRR 24%); 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

Badanie REIN było wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i w grupach równoległych badaniem klinicznym, którego celem była ocena wpływu podawania ramiprylu na szybkość spadku współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u 352 pacjentów z ciśnieniem prawidłowym lub nadciśnieniem (w wieku 18-70 lat), u których występował umiarkowany (tj. średnie wydalanie białka przez nerki  $> 1$  i  $< 3$  g/24 h) lub ciężki białkomocz ( $\geq 3$  g/24 h) wskutek przewlekłej nefropatii niecukrzycowej. Obie grupy poddano prospektywnej obserwacji.

Główna analiza w grupie pacjentów z ciężkim białkomoczem (badanie w tej grupie przerwano wskutek stwierdzonej korzyści grupie pacjentów otrzymujących ramipryl) wykazała, że średnia szybkość spadku GFR na miesiąc była niższa w przypadku ramiprylu niż placebo;  $-0,54$  (0,66) w porównaniu z  $-0,88$  (1,03) ml/min/miesiąc,  $p = 0,038$ . Różnica między grupami wynosiła  $0,34$  [0,03-0,65] na miesiąc, czyli około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie otrzymującej ramipryl osiągnęło złożony wtórny punkt końcowy polegający na podwojeniu stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu ze stężeniem wyjściowym i/lub wystąpieniem schyłkowej choroby nerek (konieczność dializowania lub przeszczepu nerki) w porównaniu z 45,5% w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,02$ ).

##### *Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego*

Badaniem AIRE objęto ponad 2000 pacjentów z przemijającymi lub utrzymującymi się objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Podawanie ramiprylu rozpoczęto 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. Badanie wykazało, że po upływie średniego okresu obserwacji wynoszącego 15 miesięcy, śmiertelność wśród pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, zaś w grupie placebo 22,6%. Oznacza to zmniejszenie śmiertelności bezwzględnej o 5,7% oraz obniżenie ryzyka względnego o 27% (95% CI [11-40%]).

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### ***Farmakokinetyka i metabolizm***

#### *Wchłanianie*

Ramipryl po podaniu doustnym szybko wchłania się z układu pokarmowego: maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu występuje w ciągu jednej godziny. W oparciu o odzysk z moczu wyznaczono

stopień wchłaniania na co najmniej 56%, przy czym spożycie posiłku nie miało istotnego wpływu na wchłanianie. Dostępność biologiczna aktywnego metabolitu ramiprylatu po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne stężenie w osoczu ramiprylatu – jedyne aktywnego metabolitu ramiprylatu – występuje 2-4 godzin po podaniu ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu raz na dobę przeciętnie stosowanych dawek ramiprylu występuje zazwyczaj około czwartego dnia leczenia.

#### *Dystrybucja*

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylatu wiąże się z białkami surowicy.

#### *Metabolizm*

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

#### *Eliminacja*

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Spadek stężenia ramiprylatu w osoczu przebiega wieloetapowo. Wskutek silnego, ulegającego nasyceniu wiązania ACE i powolnej dysocjacji od enzymu, faza końcowa eliminacji jest wydłużona przy bardzo niskim stężeniu ramiprylatu w osoczu.

Po podaniu wielokrotnym dawek ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania stężenia ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg tj. dłużej dla niższych dawek tj. 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycenia zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)*

Wydalanie ramiprylatu przez nerki zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zaś klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ramiprylatu w osoczu, które obniża się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)*

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby metabolizm ramiprylu opóźnia się wskutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, zaś stężenie ramiprylu w osoczu u tych pacjentów zwiększa się. Maksymalne stężenie ramiprylatu u tych pacjentów nie zmienia się jednak w porównaniu z pacjentami, u których czynność wątroby jest prawidłowa.

#### Laktacja:

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg ramiprylu nie wykryto go w mleku kobiecym. Jednak wpływ dawek wielokrotnych nie jest znany.

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

Stwierdzono, że podawanie doustne ramiprylu nie powoduje toksyczności ostrej u gryzoni i psów.

Na szczurach, psach i małpach przeprowadzono badania obejmujące długotrwałe podawanie doustne. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp po podaniu dawek dobowych 250 mg/kg/d stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/d bez szkodliwych objawów.

Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych właściwości teratogennych. U samców i samic szczurów nie stwierdzono zmniejszenia płodności.

Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie płodowym i w czasie karmienia doprowadziło do nieodwracalnych uszkodzeń nerek (rozszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych 50 mg/kg masy ciała lub wyższych.

Obszerne badania mutagenności z zastosowaniem szeregu układów testowych nie dały żadnych dowodów na właściwości mutagenne lub genotoksyczne ramiprylu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorowęglan,  
Laktoza jednowodna,  
Kroskarmeloza sodowa,  
Skrobia żelowana kukurydziana,  
Sodu stearylofumarat,  
Żelaza tlenek żółty (E 172),  
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Termin ważności**

2 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Blistry (Aluminium/Aluminium) pakowane w tekturowe pudełka.

Wielkość opakowań: 28, 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

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

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-149 Czosnów  
k/Warszawy

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr: 11805

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

29.08.2005 r.

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

**2010 -01- 26**

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15