

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramicor, 5 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu.

Każda kapsułka zawiera karmoizynę (E 122) i czerwień koszenilową 4R (E 124)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda nr „4” kasztanowo-biała z napisem „R” na części koloru kasztanowego i „5” na części białej. Zawiera granulowany proszek barwy białej do białawej.

### 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 niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).

Leczenie chorób nerek:

- Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
- Jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Jawną nefropatią 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 zawale 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 (od trzeciej doby po zawale).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się przyjmowanie produktu Ramicor codziennie o tej samej porze dnia.

Produkt Ramicor może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie

pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2)  
Produkt Ramicor powinien być przyjmowany z płynami; nie można go kruszyć ani żuć.

### Dorośli

#### Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po włączeniu produktu Ramicor do leczenia może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia.

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

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

#### Nadciśnienie tętnicze

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

Produkt Ramicor może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi z innych grup.

#### *Dawka początkowa*

Produkt Ramicor 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).

#### *Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca*

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

#### Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego

#### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka początkowa produktu Ramicor 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 Ramicor 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 Ramikor 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 Ramikor 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, określonej na podstawie białkomoczu >3 g/dobę.

*Dawka początkowa:*

Zalecana dawka początkowa produktu Ramikor 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 stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa produktu Ramikor wynosi 1,25 mg raz na dobę.

*Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca*

Podwojenie dawki produktu Ramikor 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 Ramikor należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg produktu Ramikor.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt Ramikor nie jest zalecany do stosowania w grupie dzieci i młodzieży do 18 roku życia ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) (patrz punkt 6.1).

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIRA).

Pozaustrójowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).

Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.

Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).

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

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

*Ciąża:* Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (ang.: *Angiotensin II Receptor Antagonists*, AIIRA) nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA 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/AIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywną formę leczenia (patrz części 4.3 i 4.6).

*Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii*

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

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu 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 w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną 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.

W powyższych sytuacjach niezbędny jest nadzór medyczny obejmujący monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Ogólnie przed włączeniem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

*Przemijająca bądź stała 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 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.

*Obrzęk naczynioruchowy*

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem Ramicor.

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 ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ramicor (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 alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu Ramicor przed odczulaniem.

*Hiperkaliemia*

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE włączając produkt Ramicor. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby > 70. roku życia, osoby ze źle kontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki zatrzymujące potas i inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicą metaboliczną. Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### *Neutropenia/agranulocytoza*

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować 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 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. Typowo 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 lekami i inne rodzaje interakcji**

### Przeciwwskazane skojarzenia

Pozaustrojowe 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 anafilaktoidalnych (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 zatrzymujące potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprym, 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, trójcykliczne 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 dla diuretyków).

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

*Allopuryinol, 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 Ramicor. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Produkt Ramicor 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 teratogennego 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). 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 części 4.3 i 4.4).

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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

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 mechanicznych lub obsługa urządzeń mechanicznych).

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 mechanicznych ani obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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 częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ); 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.

|   | Częste                    | Niezbyt częste   | Rzadkie  | Bardzo rzadkie | 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, zmniejszona liczba płytek krwi |                | Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna   |
| <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> | Nieproduktywny, 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, biegunka, nudności, wymioty | Zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy 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  | Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, | Nadwrażliwość na światło | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół |

|  |   |  |   |  |   |
|--|---|--|---|--|---|
|  |   | zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyń ruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się | onycholiza oddzielenie się paznokcia od łożyska   |  | Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie 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 przeciwdrozwyc h   |
| <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>              |   | Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej   | Żółtaczka cholestatyczna, 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  |                        |  |                  |
| <u>Zaburzenia psychiczne</u>                  |  | Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność | Zaburzenia świadomości |  | Zaburzenia uwagi |

#### 4.9 Przedawkowanie

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. 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

#### 4.9 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykłe, 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 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.

##### Właściwości farmakodynamiczne

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 od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. 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 w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

### Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

#### Profilaktyka sercowo-naczyniowa/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 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<br>ufności) | P                |
|---|------------------|------------------|---|------------------|
| <b>Wszyscy pacjenci</b>                 | <b>n = 4 645</b> | <b>n = 4 652</b> |   |                  |
| <b>Pierwotne złożone punkty końcowe</b> | <b>14,0</b>      | <b>17,8</b>      | <b>0,78 (0,7-0,86)</b>                        | <b>&lt;0,001</b> |
| Zawał miejsca 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                      | 10,4             | 12,2             | 0,84 (0,75-0,95)                              | 0,005            |

|   |      |      |                  |       |
|---|------|------|------------------|-------|
| przyczyn  |      |      |                  |       |
| 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 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, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą 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 następną 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 (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ( $p = 0,02$ ).

#### Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawałe mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem 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 względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, [od 11% do 40%]).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka i metabolizm

## Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnięte są w ciągu jednej godziny. Poziom 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 osiągnięte po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnięty 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 diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

## Wydalanie

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.

## 5.2 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 upośledzenia 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.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka kapsułki:

Wieczko (koloru kasztanowego):

Czerwień koszenilowa E 124

Karmoizyna E 122

Błękit brylantowy E 133

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Korpus (koloru białego):

Tytanu dwutlenek E 171

Żelatyna

Tusz:

szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek, czarny E 172

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blistry z folii aluminiowej laminowanej LDPE w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 14, 21, 28, 30, 56 lub 60 kapsulek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa

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

14532

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

26.03.2008

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

11.01.2011