

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITACE 2,5, 2,5 mg, tabletki

TRITACE 5, 5 mg, tabletki

TRITACE 10, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TRITACE 2,5: każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu.

TRITACE 5: każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu.

TRITACE 10: każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 2,5 mg

Tabletki barwy żółtej lub żółtawej, podłużne, podzielne, o wymiarach 8 x 4 mm, z wytłoczonym „2,5” i „logo firmy” na jednej stronie oraz „2,5” i „HMR” na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 5 mg

Tabletki barwy blado czerwonej, podłużne, podzielne, o wymiarach 8 x 4 mm, z wytłoczonym „5” i „logo firmy” na jednej stronie oraz „5” i „HMP” na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 10 mg

Tabletki barwy białej lub białawej, podłużne, podzielne, o wymiarach 7 x 4,5 mm, z wytłoczonym „HMO/HMO” na jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
  - o jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
  - o cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka (patrz punkt 5.1).
- Leczenie chorób nerek:
  - o Początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii.
  - o Jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
  - o Jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu  $\geq 3$  g na dobę (patrz punkt 5.1).

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Tritace codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Tritace może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie posiłków nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Tritace należy popijać płynami; nie wolno go kruszyć ani żuć.

### Dorośli

#### *Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi*

Po włączeniu produktu leczniczego Tritace do leczenia może wystąpić niedociśnienie tętnicze; częstość występowania zwiększa się 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 należy odstawić 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tritace (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowane są diuretyki, leczenie produktem leczniczym Tritace należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejną dawkę produktu leczniczego Tritace należy ustalać w zależności od docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

#### *Nadciśnienie tętnicze*

Dawkę należy dostosować indywidualnie, zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i zależnie od kontroli ciśnienia tętniczego.

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

### Dawka początkowa

Produkt leczniczy Tritace należy włączać do leczenia stopniowo z dawką początkową 2,5 mg na dobę. W grupie pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod kontrolą lekarza (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 leczniczego Tritace wynosi 10 mg na dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

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

### Dawka początkowa

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

### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg produktu leczniczego Tritace raz na dobę.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### *Leczenie choroby nerek*

*U pacjentów z cukrzycą i z mikroalbuminurią*

##### Dawka początkowa

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

##### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać 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 Tritace wynosi 2,5 mg raz na dobę.

##### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, 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  $\geq 3$  g na dobę.*

##### Dawka początkowa

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

##### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę należy stopniowo zwiększać, 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 w stanie stabilnym po zastosowaniu leku moczopędnego zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Tritace wynosi 1,25 mg na dobę.

##### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu leczniczego Tritace należy wprowadzać co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu leczniczego w dwóch dawkach podzielonych.

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

##### Dawka początkowa

U pacjenta w stanie klinicznie i hemodynamicznie stabilnym 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 podawania leku.

Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

##### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę dobową należy stopniowo podwajać w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawkę podtrzymującą należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać podawania leku. Nadal brakuje 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 dawek.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

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

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Tritace należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobowa wynosi 2,5 mg produktu leczniczego Tritace.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu u dzieci nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane dotyczące Tritace są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednakże nie określono dokładnych zaleceń dotyczących sposobu dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II - AIIIRA).
- Jednoczesne stosowanie ze skojarzeniem sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- 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 tętniczym lub niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tritace z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

##### Szczególne grupy pacjentów

- *Ciąża*: leków z grup inhibitorów ACE, takich jak ramipryl lub antagonistów receptora angiotensyny II nie należy włączać do leczenia w okresie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego, na takie którego bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).
- *Pacjenci szczególnie narażeni na niedociśnienie tętnicze*

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

U pacjentów ze *znaczoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron* istnieje zwiększone ryzyko istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także podczas pierwszego zwiększenia dawki.

Wzmocnionej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron można się spodziewać w przypadku poniżej opisanych grup pacjentów. Niezbędny jest więc nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub hiponatremia (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie.

Na ogół przed włączeniem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

##### - *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy często i dokładnie kontrolować.

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

##### - *Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

##### - *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

#### Zabiegi chirurgiczne

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

#### Kontrolowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia, a dawkę należy dostosowywać zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne kontrole 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

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, takie jak: inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny, ang. mammalian target of rapamycin), (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (NEP) (takie jak racekadotryl). Jednoczesne stosowanie ramiprylu i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Tritace.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjenta należy wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Tritace (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

#### Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Tritace przed odczulaniem.

#### Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

Odnotowano przypadki hiperkaliemii u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Tritace. Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku >70 lat, pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicą metaboliczną. Jeżeli równoczesne stosowanie wyżej wymienionych substancji uznaje się za wskazane, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Monitorowanie stężenia 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 i (lub) agranulocytoza

Do rzadko obserwowanych zaburzeń należą neutropenia i (lub) agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy kontrolować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. W początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np.

tocznem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii zaleca się częstsze wykonywanie badań kontrolnych (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 większą 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. Zazwyczaj kaszel ten jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

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

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

#### Przeciwwskazane skojarzenia

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie należy rozpoczynać leczenia ramiprylem do 36 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Nie należy rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem do 36 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Tritace.

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 afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

#### Środki ostrożności

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

*Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):* można przewidywać zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

*Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie produktu leczniczego Tritace:* należy kontrolowanie ciśnienie tętnicze.

*Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek:* zwiększają prawdopodobieństwo 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, w tym insulina:* mogą występować objawy hipoglikemii. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:* należy uwzględnić możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego Tritace. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

*Inhibitory kinazy mTOR lub wildagliptyna:* U pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, takie jak: inhibitory kinazy mTOR (np.: temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna występuje ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).

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

*Sakubitryl w skojarzeniu z walsartanem:* Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

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

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tritace w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie jest przeciwwskazane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu zarodka na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są przekonujące; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży zostało potwierdzone. Po rozpoznaniu ciąży należy niezwłocznie odstawić lek z grupy inhibitorów ACE i jeśli to niezbędne należy rozpocząć terapię innymi produktami leczniczymi.

Narażenie płodu na inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny II w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (Patrz punkt 5.3 "Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie"). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do narażenia na inhibitory ACE, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne oceniające czynność nerek i oceniające kości czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE w okresie ciąży należy starannie obserwować w kierunku niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), produkt leczniczy Tritace nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie innych terapii o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

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

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność do 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 przy zamianie na inne leczenie. 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 tętniczym. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia i (lub) agranulocytoza.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		eozynofilia	leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi		aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					reakcje anafilaktyczne i rzekomo-anafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>					zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<b>Zaburzenia</b>	zwiększone	jadłowstręt,			zmniejszenie

<b>metabolizmu i odżywiania</b>	stężenie potasu we krwi	zmniejszenie apetytu			stężenia 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>	bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	drżenie, zaburzenia równowagi		niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno,  zaburzenia zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<b>Zaburzenia oka</b>		zaburzenia widzenia obejmujące niewyraźne widzenie	zapalenie 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, kołatania, obrzęki obwodowe			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenie	nagłe zaczerwienienie twarzy	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych		objaw Raynauda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej</b>	nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych,	skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie objawów astmy, obrzęk błony			

<b>i śródpiersia</b>	duszność	śluzowej jamy nosowej			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunki, nudności, wymioty	zapalenie trzustki (przypadki śmiertelne były bardzo sporadycznie stwierdzone podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńiorucho- wy 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>		zwiększenie aktywności aminotransferaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów		ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	obrzęk naczyńiorucho- wy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńiorucho- wym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokcia od łożyska)	nadwrażli- wość na światło	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie

<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, zwiększone stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		przemijająca impotencja, obniżenie libido			ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	gorączka	osłabienie		

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu oceniano w grupie 325 dzieci i młodzieży, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i nasilenie działań niepożądanych jest podobne do dorosłych, częstość występowania następujących działań niepożądanych jest większa u dzieci:

- tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i zapalenie błony śluzowej nosa, „często” (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i młodzieży, i „niezbyt często” (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u dorosłych.
- zapalenie spojówek „często” (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i młodzieży, podczas gdy „rzadko” (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) u dorosłych.
- drżenie i pokrzywka „niezbyt często” (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) u dzieci i młodzieży, podczas gdy „rzadko” (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) u dorosłych.

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

#### **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

Pacjentów należy dokładnie monitorować, 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 (amid angiotensyny). Ramiprylat, 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, zwykle, kod ATC: C09AA05.

#### Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy, substancji o działaniu rozszerzającym naczynia. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat powoduje 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 hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani we współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR). Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po upływie 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu leczniczego. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu leczniczego. Hipotensyjne 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 hipotensyjne.

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

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (ang. 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Profilaktyka sercowo-naczyniowa i (lub) działanie ochronne na nerki*

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

#### **Badanie HOPE: Główne wyniki**

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość współczynnika p
	%	%		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	<b>N = 4645</b>	<b>N = 4652</b>		
<b>Pierwotne złożone punkty końcowe</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Zawał mięśnia sercowego z	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Udar	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną analizę 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 sercowo-naczyniowego), 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 względnej redukcji ryzyka 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– do 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 cukrzyca. 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 zmniejszenia GFR na miesiąc była mniejsza u pacjentów 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. end-stage renal disease, ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie otrzymującej 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 Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

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

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

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

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

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

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

Do badania AIRE włączono ponad 2000 pacjentów z przemijającymi i (lub) 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 otrzymujących

placebo wynosiła 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI, od 11% do 40%).

### Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w 73% pierwotnym) w wieku 6 do 16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, tak aby uzyskać stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadające zakresowi dawek u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem tętniczym.

Takiego działania leku nie stwierdzano w trwającym 4 tygodnie badaniu ze zwiększaniem dawki, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym odstawiano lek, u 218 dzieci w wieku 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w którym rozkurczowe i skurczowe wartości ciśnienia tętniczego wykazywały umiarkowany efekt „z odbicia”, jednak bez istotnego statystycznie powrotu do wartości początkowych, w przypadku wszystkich badanych poziomów dawkowania (0,625 mg do 2,5 mg), po średniej dawce (2,5 mg do 10 mg) lub po dużej dawce (5 mg do 20 mg) ramiprylu w przeliczeniu na masę ciała. Ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki w badanej populacji dzieci.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczem, 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 do 4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwyczajowych 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 do 17 godzin dla dawek 5 do 10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25 do 2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększonego stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszającego 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 zwiększa się. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Karmienie piersią*

Pojedyncza doustna dawka ramiprylu i jego metabolitów przenika do mleka matki na poziomie uniemożliwiającym wykrycie. Nie jest jednak znany efekt działania dawek wielokrotnych.

#### *Dzieci i młodzież*

Właściwości farmakokinetyczne ramiprylu badano w grupie 30 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 2 do 16 lat, z masą ciała  $\geq 10$  kg. Po dawkach od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 3 godzin. Klirens ramiprylatu wykazywał istotną korelację z logarytmem masy ciała ( $p < 0,01$ ) oraz z dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji były tym większe, im większy był wiek dzieci w grupie każdej dawki. Dawka 0,05 mg /kg mc. u dzieci powodowała całkowity wpływ leku na organizm porównywalny z osiąganym u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci prowadziła do całkowitego wpływu leku na organizm, większego niż maksymalna zalecana dawka 10 mg na dobę u dorosłych.

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

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu na szczurach, psach i małpach. 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 mc. na 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 mc. na dobę. Obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek u bardzo młodych szczurów otrzymujących pojedynczą dawkę ramiprylu.

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 mc.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Tabletki 2,5 mg*

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana modyfikowana

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu stearylofumaran

Żelaza tlenek żółty (E172).

#### Tabletki 5 mg

Hypromeloza  
Skrobia kukurydziana modyfikowana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu stearylofumarany  
Żelaza tlenek czerwony (E172).

#### Tabletki 10 mg

Hypromeloza  
Skrobia kukurydziana modyfikowana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu stearylofumarany.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Tabletki

TRITACE 2,5, 2,5 mg: blistry z folii PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera po 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletek.

TRITACE 5, 5 mg: blistry z folii PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera po 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletek.

TRITACE 10, 10 mg: blistry z folii PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera po 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletek.

TRITACE 2,5, 2,5 mg: butelka z brązowego szkła typu III z zakrętką HDPE zawierająca 500 tabletek.  
TRITACE 5, 5 mg: butelka z brązowego szkła typu III z zakrętką HDPE zawierająca 500 tabletek.  
TRITACE 10, 10 mg: butelka z brązowego szkła typu III z zakrętką HDPE zawierająca 28, 56, 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Sanofi–Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50

D – 65926 Frankfurt nad Menem  
Niemcy

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

TRITACE 2,5: 4782

TRITACE 5: 4783

TRITACE 10: 9160

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

TRITACE 2,5 oraz TRITACE 5:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.02.2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.12.2016 r.

TRITACE 10:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.01.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.12.2016 r.

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

02/2018