

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delmuno 2,5 2,5 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane  
Delmuno 5 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana Delmuno 2,5 zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 2,5 mg felodypiny (*Felodipinum*).

Jedna tabletki powlekana Delmuno 5 zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 5 mg felodypiny (*Felodipinum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Delmuno 2,5: jedna tabletki zawiera 52 mg laktozy bezwodnej.

Delmuno 2,5: jedna tabletki zawiera 2,5 mg makrogoliglicerolu hydroksystearynian (olej rycynowy uwodorniony polioksylenowany).

Delmuno 5: jedna tabletki zawiera 51,5 mg laktozy bezwodnej.

Delmuno 5: jedna tabletki zawiera 5 mg makrogoliglicerolu hydroksystearynian (olej rycynowy uwodorniony polioksylenowany).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Powlekane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki dwuwarstwowe zawierające felodypinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (macierz żelowa) w jednej warstwie oraz szybko uwalniający się ramipryl w drugiej warstwie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia samoistnego u pacjentów otrzymujących takie same dawki ramiprylu lub felodypiny jak zawarte w produkcie Delmuno.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku*

Jedna tabletki Delmuno 2,5 lub jedna tabletki Delmuno 5 raz na dobę. Maksymalna dawka to dwie tabletki Delmuno 2,5 mg lub jedna tabletki Delmuno 5 raz na dobę.

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby: dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu.

Maksymalna dawka dobową ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 2,5 mg.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci przyjmujący leki moczopędne*

Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) i pacjenci otrzymujący leki moczopędne: dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu.

Dzieci: Nie ma wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci. Produktu Delmuno nie należy podawać dzieciom.

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani żuć.

Produkt może być stosowany przed posiłkiem lub po posiłku, który nie zawiera dużej ilości tłuszczów lub węglowodanów.

### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na felodypinę (lub inne pochodne dihydropirydyny), ramipryl, inny inhibitor ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym, zawierającym sakubitryl i walsartan - nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Delmuno wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego, zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5)
- stany niestabilne hemodynamicznie, np. wstrząs kardiogeny, nieleczone niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwienny udar mózgu
- istotne hemodynamicznie zwężenie zastawek serca
- dynamiczne zwężenie drogi odpływu krwi z serca
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) oraz pacjenci poddawani dializoterapii
- istotne hemodynamicznie zwężenie tętnic nerkowych: obustronne lub jednostronne w przypadku jedynej czynnej nerki
- ciąża
- karmienie piersią
- jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- jednoczesne stosowanie z antagonistami receptora  $AT_1$  dla angiotensyny II (AIIIRA) u pacjentów z nefropatią cukrzycową (patrz punkty 4.5 i 5.1)

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz pozaustrojowych procedur leczniczych, w których krew narażona jest na kontakt z ujemnie naładowanymi powierzchniami, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych. Pozaustrojowe procedury lecznicze to dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*Obrzęk naczynioruchowy*

**W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny należy natychmiast odstawić produkt Delmuno.**

Obrzęk naczynioruchowy może obejmować język, głośnię lub krtań. W takim przypadku należy zastosować terapię doraźną.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym, zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym, zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Delmuno wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego, zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

U pacjentów leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni lub krtani. Należy zastosować terapię doraźną, w tym – ale nie jedynie – natychmiastowe podskórne podanie 0,3 – 0,5 ml adrenaliny w rozcieńczeniu 1:1000 lub powolne dożylnie wstrzyknięcie adrenaliny w dawce 1 mg/ml (patrz: Instrukcje przygotowania roztworu) pod kontrolą zapisu EKG i ciśnienia krwi. Pacjenta należy hospitalizować do całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż przez 12-24 godziny.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit. U tych pacjentów występował ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów). W niektórych przypadkach w wywiadzie nie występował obrzęk naczynioruchowy twarzy, a aktywności esterazy-C1 były prawidłowe. Obrzęk naczyniowy rozpoznawano na podstawie takich badań, jak tomografia komputerowa lub ultrasonografia jamy brzusznej, albo podczas operacji. Objawy ustępowały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. U pacjentów z bólem brzucha przyjmujących inhibitory ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej obrzęk naczynioruchowy jelit.

U pacjentów rasy czarnej leczonych inhibitorami ACE zgłaszano większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów innych ras.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

Zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jest możliwe również w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami mogącymi powodować obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla 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 podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT<sub>1</sub> 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 tętnicze należy ściśle monitorować. Stosowanie produktu leczniczego Delmuno oraz produktów zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Łączne stosowanie produktu leczniczego Delmuno oraz antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II jest przeciwwskazane u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### *Czynność nerek*

Zaleca się monitorowanie czynności nerek, szczególnie w okresie pierwszych tygodni leczenia inhibitorami ACE. Szczególnie ścisła obserwacja jest wymagana w przypadku pacjentów z następującymi zaburzeniami:

- współistniejąca niewydolność serca;
- nadciśnienie naczyniowo-nerkowe. U pacjentów z hemodynamicznie istotnym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nawet niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny może prowadzić do utraty funkcji nerki zaopatrywanej przez tę tętnicę;
- zaburzenie czynności nerek;
- stan po przeszczepieniu nerki.

Brak doświadczeń z zastosowaniem produktu Delmuno u pacjentów po przebytych niedawno przeszczepieniu nerki.

Należy postępować ostrożnie u pacjentów z podwyższoną aktywnością układu renina-angiotensyna.

Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-60 ml/min) i pacjenci otrzymujący leki moczopędne: dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu.

#### *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna*

U tych pacjentów, w związku z zahamowaniem czynności ACE, występuje ryzyko ostrego, głębokiego spadku ciśnienia tętniczego krwi z pogorszeniem czynności nerek, szczególnie w sytuacji, gdy inhibitor ACE jest stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym po raz pierwszy, lub po raz pierwszy po zwiększeniu dawki leku. Dlatego, pacjenci tacy wymagają ścisłego monitorowania wartości ciśnienia tętniczego krwi, aż do momentu, kiedy nie jest spodziewany dalszy ostry spadek jego wartości. Istotna aktywacja układu renina-angiotensyna może wystąpić w następujących przypadkach:

- pacjenci z ciężkim nadciśnieniem tętniczym – rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem inhibitorów ACE powinno się odbywać w warunkach szpitalnych lub podobnych.
- pacjenci ze współistniejącą niewydolnością krążenia w stopniu umiarkowanym. Rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem leku Delmuno, tak jak w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego.
- pacjenci z hemodynamicznie istotnym zaburzeniem napływu lub wypływu z lewej komory (np. zwężenia zastawek aortalnej lub mitralnej). Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z istotnym hemodynamicznie zaburzeniem napływu i odpływu z lewej komory. Konieczna jest szczególna kontrola lekarska w początkowej fazie leczenia.
- pacjenci z hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem leku Delmuno, tak jak w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego. Może wystąpić konieczność odstawienia leczenia diuretycznego. Patrz także poniżej - Monitorowanie czynności nerek.
- pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne.
- pacjenci, u których występuje niedobór płynów lub niedobór soli. Jeżeli to możliwe, należy wyrównać niedobory płynów i elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia.

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów i (lub) hiperkaliemia*

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej zawierające potas), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), heparynę,

cyklosporynę, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów i (lub) hiponatremia*

U pacjentów leczonych produktem Delmuno należy regularnie oznaczać stężenie sodu we krwi.

#### *Białkomocz*

Może wystąpić szczególnie u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek albo przyjmujących względnie duże dawki inhibitorów ACE.

#### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe i (lub) zwężenie tętnicy nerkowej*

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym i istniejącym wcześniej obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE. Zaburzenie czynności nerek może objawiać się małymi zmianami w stężeniu kreatyniny w surowicy nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczynał się od żółtaczki cholestatycznej i postępował w kierunku piorunującej martwicy wątroby, a niekiedy zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których pojawia się żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE. Osoby te należy poddać odpowiedniej kontroli lekarskiej. Brak jest doświadczeń z zastosowaniem leku Delmuno u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów, u których występuje ciężka marskość wątroby z obrzękami i (lub) wodobrzuszem, może wystąpić znaczna aktywacja układu renina-angiotensyna. Dlatego, należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów podczas leczenia ramiprylem. Ponieważ zarówno felodypina, jak i ramipryl są metabolizowane w wątrobie, zaleca się rozpoczęcie leczenia od zastosowania niskich dawek felodypiny lub ramiprylu, pod ścisłą kontrolą lekarską. Maksymalna dopuszczalna dawka dobową ramiprylu w takich przypadkach wynosi 2,5 mg (patrz szczególne grupy pacjentów).

Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby: dawkowanie takie jak dla pojedynczych składników produktu.

#### *Pacjenci ze szczególnym ryzykiem wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego*

Pacjenci z hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych lub naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg, wymagają szczególnie ścisłego monitorowania, najlepiej w warunkach szpitalnych lub podobnych.

#### *Leczenie operacyjne i (lub) znieczulenie ogólne*

U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom albo po podaniu środków znieczulających ogólnie, o których wiadomo, że zmniejszają ciśnienie krwi, może wystąpić obniżone ciśnienie krwi. W razie wystąpienia hipotonii można ją wyrównać poprzez zwiększenie objętości płynów.

#### *Zwężenie aorty i (lub) kardiomiopatia przerostowa*

U pacjentów z istotnym hemodynamicznie zaburzeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zwężenie zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia) inhibitory ACE należy stosować ostrożnie. Konieczna jest szczególna kontrola lekarska w początkowej fazie leczenia.

#### *Niedociśnienie objawowe*

U niektórych pacjentów, po rozpoczęciu podawania produktu, obserwuje się objawowe niedociśnienie, częściej u pacjentów z niewydolnością serca (z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek) leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, a także w hiponatremii lub ograniczonej wydolności nerek. Dlatego u takich pacjentów produkt Delmuno należy stosować szczególnie ostrożnie i po dostosowaniu dawki poszczególnych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach. Produkt Delmuno można podawać wyłącznie pacjentom wydolnym hemodynamicznie (patrz punkt 4.3). U pacjentów z nadciśnieniem bez niewydolności serca lub nerek niekiedy obserwuje się niedociśnienie, szczególnie w przypadku zmniejszonej objętości krwi krążącej w wyniku stosowania leków moczopędnych, ograniczenia podaży soli, biegunki lub wymiotów.

U pacjentów np. z zaburzeniami krążenia wieńcowego i mózgowego obniżenie ciśnienia krwi jest ryzykowne, dlatego takim pacjentom nie należy podawać produktu Delmuno, a ramipryl i felodypinę należy stosować w postaci oddzielnych leków. W przypadku, gdy dawki pojedynczo stosowanych leków będą odpowiadały ilościowemu składowi produktu Delmuno można zacząć podawanie produktu leczniczego złożonego. W niektórych przypadkach felodypina może powodować niedociśnienie tętnicze z tachykardią, co może nasilać dławicę piersiową.

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

Produkt Delmuno może powodować agranulocytozę i neutropenię. Te działania niepożądane obserwowano także po zastosowaniu innych inhibitorów ACE, częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, szczególnie jeżeli występuje ono w przebiegu kolagenozy (np. toczeń rumieniowaty układowy, twardzina) oraz leczonych lekami immunosupresyjnymi. Oznaczanie liczby leukocytów należy rozważyć jako badanie kontrolne u pacjentów z kolagenozami, szczególnie jeżeli w przebiegu choroby dochodzi do niewydolności nerek. Neutropenia i agranulocytoza przemijają bez leczenia po odstawieniu inhibitorów ACE. Lekarz powinien poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania następujących objawów po zastosowaniu produktu Delmuno: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i (lub) zapalenie gardła. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy natychmiast oznaczyć liczbę krwinek białych.

W celu wykrycia możliwej leukopenii zaleca się monitorowanie liczby krwinek białych podczas leczenia inhibitorami ACE, częstsze monitorowanie zaleca się w początkowej fazie leczenia.

#### *Kaszel*

Podczas stosowania inhibitora ACE może wystąpić suchy kaszel, który ustępuje po przerwaniu stosowania produktu.

#### *Równoczesne leczenie inhibitorami ACE i lekami przeciwcukrzycowymi*

Równoczesne leczenie inhibitorami ACE i lekami przeciwcukrzycowymi (insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe) może prowadzić do nasilenia efektu hipoglikemicznego z ryzykiem hipoglikemii. Ten efekt jest zwykle najbardziej wyrażony na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Felodypina jest metabolizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego należy unikać stosowania produktu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mają silne działanie hamujące lub pobudzające CYP3A4. Z tego samego powodu należy unikać równoczesnego spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

#### *Lit*

Nie zaleca się stosowania litu i inhibitorów ACE w skojarzeniu (patrz punkt 4.5).

#### *Aferesa LDL*

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz pozaustrojowych procedur leczniczych, w których krew narażona jest na kontakt z ujemnie naładowanymi powierzchniami, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych. Pozaustrojowe procedury lecznicze to dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu.

#### *Leczenie odczulające*

Podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów konwertazy angiotensyny może wystąpić zwiększona częstość i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów (np. pszczoły lub osy).

#### *Działanie leków w poszczególnych grupach etnicznych*

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę działanie ramiprylu obniżające ciśnienie tętnicze jest mniej nasilone u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras. Prawdopodobnie wynika to z częstszego występowania małej aktywności reniny u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Dzieci, pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min i pacjenci poddawani dializoterapii*

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu. Produktu Delmuno nie należy stosować w tych grupach pacjentów.

#### *Rozrost dziąseł*

U pacjentów przyjmujących felodypinę zgłaszano przypadki wystąpienia łagodnego rozrostu dziąseł z widocznym stanem zapalnym dziąseł i (lub) ozębnej. Rozrostowi dziąseł można zapobiec lub cofnąć zmiany stosując właściwą higienę jamy ustnej.

#### *Ciąża*

U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorem ACE i jeśli istnieje taka konieczność, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3 i 4.6).

#### *Substancje pomocnicze*

##### *Laktoza*

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

##### *Makrogoglicerolu hydroksystearynian*

Ten produkt leczniczy zawiera makrogoglicerolu hydroksystearynian (olej rycynowy uwodorniony polioksylenowany). Może powodować niestrawność i biegunkę.

##### *Zawartość sodu*

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

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

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań 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 leczenie skojarzone

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym, zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3i 4.4).

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas*

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren, amiloryd), suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim + sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

##### *Cyklosporyna*

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

##### *Heparyna*

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Felodypina jest substratem CYP3A4. Leki, które pobudzają lub hamują CYP3A4 mogą mieć silny wpływ na stężenia felodypiny w osoczu krwi.

Do leków, które nasilają metabolizm felodypiny poprzez pobudzenie cytochromu P450 3A4 należą karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna, a także preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Podczas równoczesnego podawania felodypiny z karbamazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem stwierdzono zmniejszenie AUC o 93% oraz  $C_{max}$  o 82%. Podobnego działania należy spodziewać się w przypadku stosowania preparatów dziurawca zwyczajnego. Należy unikać równoczesnego stosowania felodypiny z substancjami pobudzającymi CYP3A4.

Do silnie działających inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych, antybiotyki makrolidowe, telitromycyna i inhibitory proteazy HIV. Podczas równoczesnego podawania felodypiny z itrakonazolem stwierdzono 8-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 6-krotne zwiększenie AUC. Podczas równoczesnego podawania felodypiny z erytromycyną wystąpiło około 2,5-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC. Należy unikać stosowania felodypiny w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4.

Sok grejpfrutowy hamuje aktywność cytochromu P450 3A4. Podczas równoczesnego podawania felodypiny z sokiem grejpfrutowym stwierdzono około dwukrotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC felodypiny. Należy unikać stosowania tych substancji w skojarzeniu.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności



Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Lit: inhibitory konwertazy angiotensyny mogą zmniejszać wydalanie litu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenie jego działania toksycznego. Należy kontrolować stężenia litu we krwi.

Leki przeciwnadciśnieniowe i inne substancje o działaniu obniżającym ciśnienie krwi (np. azotany, leki przeciwpasychotyczne, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki stosowane w znieczuleniu): mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Delmuno.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne leki, mogące wpływać na obraz krwi: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto jednoczesne przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym: możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu Delmuno. Zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego.

Insulina, metformina, pochodne sulfonilomocznika: jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i lekami przeciw cukrzycowymi może nasilić działanie zmniejszające stężenie cukru we krwi i zwiększyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Działanie to jest najsilniejsze na początku leczenia.

Teofilina: jednoczesne doustne stosowanie teofiliny i felodypiny zmniejsza wchłanianie teofiliny o około 20%. Ma to prawdopodobnie niewielkie znaczenie kliniczne.

Takrolimus: felodypina może zwiększać stężenie takrolimusu. Podczas leczenia w skojarzeniu należy kontrolować stężenie takrolimusu w surowicy krwi. Może zaistnieć konieczność skorygowania dawki takrolimusu.

Sól kuchenna: zwiększone spożycie soli kuchennej w diecie może osłabić działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Delmuno.

Alkohol: nasilenie rozszerzenia naczyń. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Delmuno może ulec nasileniu.

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

### Ciąża

Produktu Delmuno nie należy stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Dlatego też, przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać czy pacjentka nie jest w ciąży. W trakcie leczenia inhibitorami ACE należy unikać zajścia w ciążę w przypadku, gdy leczenie z zastosowaniem inhibitorów ACE jest konieczne.

W przypadku planowania ciąży, leczenie z zastosowaniem inhibitorów ACE powinno zostać przerwane. W razie zajścia w ciążę podczas leczenia, należy przerwać leczenie lekiem Delmuno, gdyż występuje ryzyko uszkodzenia płodu.

Antagoniści wapnia mogą powodować hamowanie skurczów macicy podczas porodu. Brak jednak dowodów na przedłużenie porodu w donoszonej ciąży. Ryzyko niedotlenienia płodu wzrasta jeżeli

u matki występuje niedociśnienie, a ukrwienie macicy zmniejsza się ze względu na redystrybucję krwi do naczyń obwodowych. W doświadczeniach na zwierzętach leki z grupy antagonistów wapnia powodowały efekty embriotoksyczne i (lub) teratogenne, szczególnie w postaci malformacji dystalnych części szkieletu.

Do tej pory nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem ramiprylu u ludzi. Inhibitory ACE przenikają przez łożysko do krążenia płodowego i mogą powodować wzrost chorobowości i śmiertelności płodów i noworodków, jeżeli są stosowane podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy niezwłocznie przerwać leczenie inhibitorem ACE i, jeśli istnieje taka konieczność, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitor ACE lub antagonistę receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (AIIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera toksyczne działanie na płód (osłabiona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. W przypadku, gdy narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego oceniającego czynność nerek i kostnienie czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

U zwierząt ramipryl przenika do mleka. Nie wiadomo, czy ramipryl przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Felodypina przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Produktu Delmuno nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

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

Niektóre działania niepożądane (np. niektóre objawy hipotonii objawowej takie jak zawroty głowy) mogą prowadzić do zaburzenia zdolności koncentracji i reakcji. Powoduje to zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności mają szczególne znaczenie, np. podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższa lista działań niepożądanych i częstości występowania została przygotowana w oparciu o szerokie doświadczenia dotyczące stosowania leku w monoterapii, w typowym zakresie dawkowania określonym na podstawie badań klinicznych i stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się następująco:

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 zostać ustalona na podstawie dostępnych danych).

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

Następujące działania niepożądane mogą występować podczas leczenia ramiprylem.

Częstość występowania /Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość		niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w przypadku hamowania ACE zwiększa się częstość ciężkich reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych na jad owadów), zwiększenie miana przeciwciał przeciwdziałających
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia potasu w surowicy	anoreksja, zmniejszenie apetytu			zmniejszenie stężenia sodu w surowicy
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu, w tym senność	dezorientacja		zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku	drżenie, zaburzenia równowagi		niedokrwienie OUN, w tym udar niedokrwienno-przemijający napad niedokrwienno-przemijający, zaburzenie zdolności psychoruchowych (zaburzenia reakcji), uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	zapalenie spojówek		
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia słuchu, szum uszny		
Zaburzenia serca		niedokrwienie mięśnia			

Częstość występowania /Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęk obwodowy			
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (zaburzenia regulacji ortostatycznej), omdlenie	nagle zacerwienie, zwłaszcza twarzy	zwężenie naczyń krwionośnych, zaburzenia perfuzji (nasilenie zaburzeń perfuzji), zapalenie naczyń krwionośnych		objaw Raynaud'a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy oskrzelowej, nieżyt błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	nieżyt żołądkowo-jelitowy (reakcje zapalne przewodu pokarmowego), zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	zapalenie trzustki zakończone zgonem (obserwowano niezwykle rzadkie przypadki zgonów w wyniku przyjmowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony	zapalenie języka		aftowe zapalenie jamy ustnej (reakcje zapalne w jamie ustnej), niedrożność jelit

Częstość występowania /Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny związanej	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątrobowych		ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (wyjątkowo zakończone zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, głównie plamkowo-grudkowa	obrzęk naczyńioruchowy (bardzo rzadko obrzęk naczyńioruchowy może spowodować niedrożność dróg oddechowych zakończoną zgonem), świąd, nadmierne pocenie się	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie paznokcia od łożyska	reakcje nadwrażliwości na światło	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzycopodobna lub liszajowa wysypka na skórze lub błonach śluzowych, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni, ból mięśni	ból stawów			
Zaburzenia endokrynologiczne					zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie wydalania moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu			

Częstość występowania /Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		przemijające zaburzenia erekcji, osłabienie libido			ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	gorączka	osłabienie		

Następujące działania niepożądane mogą występować podczas leczenia felodypiną.

Częstość występowania /Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje nadwrażliwości, np. obrzęk naczynioruchowy, gorączka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					hiperglikemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja, zaburzenia czynności seksualnych	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy, parestezja		
Zaburzenia serca	obrzęk obwodowy		tachykardia, kołatanie serca	omdlenie	
Zaburzenia naczyńiowe		nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	niedociśnienie		
Zaburzenia żołądka i jelit			nudności, ból brzucha	wymioty	rozrost dziąseł, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka, świąd	pokrzywka	reakcje nadwrażliwości na światło, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				ból stawów, ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					częste oddawanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			zmęczenie		

#### 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,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych z wyraźnym niedociśnieniem, bradykardią, wstrząsem, zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej i niewydolnością nerek.

### Postępowanie

Postępowanie należy rozpocząć od np. płukania żołądka, podawania substancji adsorbujących i (lub) siarczanu sodu w ciągu pierwszych 30. minut od przedawkowania.

W przypadku niedociśnienia należy rozważyć podawanie  $\alpha_1$ -adrenomimetyków i angiotensyny II obok substytucji płynów i elektrolitów. W przypadku bradykardii lub nasilonych reakcji wagalnych należy podawać atropinę.

Brak doświadczeń na temat roli diurezy wymuszonej, zmiany pH moczu, hemofiltracji lub dializy w przyspieszaniu eliminacji ramiprylu i ramiprylatu. Jeżeli jednak rozważa się zastosowanie hemofiltracji lub dializy – patrz 4.4.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia, kod ATC: C09BB05.

Zarówno antagonistą wapnia – felodypina, jak i inhibitor konwertazy angiotensyny – ramipryl, zmniejszają ciśnienie przez rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych. Antagoniści wapnia rozszerzają łożysko tętnicze, natomiast inhibitory ACE powodują rozszerzenie łożyska tętniczego i żylnego. Rozszerzenie naczyń i spadek ciśnienia krwi mogą powodować pobudzenie układu współczulnego i układu renina-angiotensyna. Inhibitor ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w surowicy.

Obniżenie ciśnienia po pojedynczej dawce produktu Delmuno występuje po 1-2 godzinach. Maksymalny efekt przeciwnadciśnieniowy występuje w ciągu 2.-4. tygodni leczenia i utrzymuje się w całym okresie długotrwałego leczenia. Zmniejszenie ciśnienia krwi utrzymuje się w całym 24-godzinnym odstępie pomiędzy dawkami.

Felodypina jest naczynioselektywnym antagonistą wapnia, który obniża ciśnienie tętnicze przez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego w wyniku bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Ze względu na selektywne działanie na mięśnie gładkie tętniczek, felodypina w dawkach terapeutycznych nie wpływa na kurczliwość i przewodnictwo w mięśniu serca. Felodypina zmniejsza opór naczyń nerkowych. Współczynnik przesączania kłębuszkowego pozostaje bez zmian. W przypadku zaburzenia czynności nerek, wskaźnik przesączania kłębuszkowego może się zwiększyć. Felodypina posiada łagodne działanie natriuretyczne i (lub) diuretyczne, w związku z czym nie występuje retencja płynów.

Ramipryl jest prolekiem, który ulega hydrolizie do czynnego metabolitu – ramiprylatu, silnego, długo działającego inhibitora ACE. W surowicy i w tkankach konwertaza angiotensyny (ACE) katalizuje przemianę angiotensyny I w działającą naczynioskurczowo angiotensynę II oraz rozpad działającej naczyniorozszerzająco bradykininy. Rozszerzenie naczyń wywołane przez inhibitor ACE powoduje zmniejszenie ciśnienia oraz obciążenia wstępnego i następczego. Ponieważ angiotensyna II pobudza wydzielanie aldosteronu, ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Ramipryl redukuje obwodowy opór tętniczy nie powodując większych zmian w zakresie nerkowego przepływu osocza i współczynnika przesączania kłębuszkowego. U pacjentów z nadciśnieniem ramipryl powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia mierzonego w pozycji stojącej i leżącej bez przyspieszenia czynności serca.

#### *Podwójna blokada układu Renina-Angiotensyna-Adlosteron (RAAS)*

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano 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 AT<sub>1</sub> angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT<sub>1</sub> 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 porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie



zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) w porównaniu do grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnych:

Felodypina ER (postać o przedłużonym uwalnianiu): biodostępność wynosi około 15% i nie zależy od równoczesnego spożywania pokarmów. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3.-5. godzinach. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 99%. Objętość względna dystrybucji w stanie stacjonarym wynosi 10 l/kg. Okres półtrwania felodypiny w fazie eliminacji wynosi około 25 godzin, a stan stacjonarny występuje po 5. dniach. Nie istnieje ryzyko kumulacji produktu podczas jego długotrwałego stosowania. Średni klirens wynosi 1200 ml/min. Zmniejszenie klirensu u pacjentów w podeszłym wieku prowadzi do wzrostu stężenia felodypiny w surowicy. Wiek tylko częściowo stanowi wyjaśnienie zmienności osobniczych w zakresie stężenia produktu w surowicy. Felodypina jest metabolizowana w wątrobie, a wszystkie metabolity są pozbawione działania rozszerzającego naczynia. Około 70% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a około 10% z kałem. Poniżej 0,5% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na stężenie felodypiny w surowicy.

Ramipryl: właściwości farmakokinetyczne ramiprylatu oblicza się po podaniu dożylnym ramiprylu. Ramipryl jest metabolizowany w wątrobie, a obok aktywnego metabolitu – ramiprylatu, powstają także nieaktywne metabolity. Powstawanie ramiprylatu może być ograniczone u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Metabolity są wydalane głównie przez nerki. Biodostępność ramiprylatu wynosi około 28% po podaniu doustnym ramiprylu. Po dożylnym podaniu 2,5 mg ramiprylu, około 53% dawki ulega przemianie w ramiprylat. Objętość całkowita dystrybucji wynosi około 500 litrów. Okres półtrwania, po dawkach wielokrotnych od 5 do 10 mg, wynosi 13-17 godzin. Stan stacjonarny występuje po około 4. dniach. Klirens nerkowy wynosi 70-100 ml/min., a całkowity klirens około 380 ml/min. Zaburzenie czynności nerek powoduje spowolnienie eliminacji i wydalania ramiprylatu z moczem.

Charakterystyka produktu złożonego

W produkcie Delmuno parametry farmakokinetyczne ramiprylu, ramiprylatu i felodypiny pozostają w zasadzie niezmięnione w porównaniu z produktami leczniczymi zawierającymi jedną substancję czynną, tzn. felodypinę ER w tabletkach i ramipryl w tabletkach. Felodypina nie wpływa na hamowanie konwertazy angiotensyny przez ramiprylat. Leki zawierające obie substancje są więc równoważne z lekami pojedynczymi.

## 5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek produktu złożonego szczurom i małpom nie wykazały synergii.

Przedkliniczne dane dla felodypiny i ramiprylu nie ujawniły szczególnego ryzyka dla ludzi, co stwierdzono w oparciu o konwencjonalne badania genotoksyczności i kancerogenności.

Wpływ na proces rozmnażania

### Felodypina

W badaniach nad płodnością i zdolnością do rozmnażania u szczurów, stwierdzono wydłużenie porodu, skomplikowany przebieg porodu i wzrost śmiertelności płodów oraz zgony we wczesnym okresie postnatalnym. Badania toksycznego wpływu na zdolność do rozmnażania u królików wykazały zależne od dawki odwracalne powiększenie gruczołów sutkowych u matek i zależne od dawki wady rozwojowe palców u płodów.

## Ramipryl

Badania u szczurów, królików i małp nie wykazały działań teratogennych. Codzienne podawanie produktu w okresie ciąży i laktacji u szczurów powodowało nieodwracalne rozszerzenie miedniczek nerkowych u potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwono-brunatny (E 172),  
hydroksypropyloceluloza, hypromeloza 5 mPa•s, hypromeloza 6 mPa•s,  
hypromeloza 50 mPa•s, hypromeloza 10 000 mPa•s, laktoza bezwodna, skrobia  
kukurydziana żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, parafina syntetyczna, makrogol 6000,  
makrogol glicerolu hydroksystearynian, proszku galusan, krzemian glinowo-sodowy, sodu  
stearylofumarany, tytanu dwutlenek (E 171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

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

Nie dotyczy.

## **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**

Delmuno 2,5: 9731  
Delmuno 5: 9732

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2003

Data przedłużenia pozwolenia: 18.09.2013

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

06/2021