

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apoauronarami, 2,5 mg, tabletki**

**Apoauronarami, 5 mg, tabletki**

**Apoauronarami, 10 mg, tabletki**

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Apoauronarami, 2,5 mg: Każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Apoauronarami, 5 mg: Każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu.

Apoauronarami, 10 mg: Każda tabletki zawiera 10 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Apoauronarami, 2,5 mg: Żółte, wydłużone, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym. Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

Apoauronarami, 5 mg: Różowawe, wydłużone, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym. Rowek dzielący jedynie ułatwia przełamanie tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia, nie umożliwia podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

Apoauronarami, 10 mg: Różowawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym. Rowek dzielący jedynie ułatwia przełamanie tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia, nie umożliwia podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

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

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

- Leczenie chorób nerek:

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

- Jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu  $\geq 3$  g/dobę (patrz punkt 5.1).

- Leczenie objawowej niewydolności serca.

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Dorośli

##### Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Po włączeniu ramiprylu do leczenia może występować hipotonia; częstość występowania wzrasta u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Należy zachować ostrożność, ponieważ w tej grupie pacjentów może występować odwodnienie i (lub) hiponatremia. Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

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

#### *Nadciśnienie tętnicze*

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

Apoauronarami 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

Apoauronarami powinien być włączany do leczenia stopniowo z dawką początkową 2,5 mg na dobę. W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może dojść do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecaną dawką początkową jest 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarskim (patrz punkt 4.4).

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka może być zwiększona dwukrotnie w okresie od dwóch do czterech tygodni w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg/dobę. Produkt jest zazwyczaj podawany raz na dobę.

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

#### Dawka początkowa

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

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być zwiększana stopniowo w zależności od tolerancji pacjenta na substancję czynną.

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

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### *Leczenie choroby nerek*

##### *U chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:*

###### Dawka początkowa

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

###### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji pacjenta na substancję czynną. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

##### *U chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego*

###### Dawka początkowa

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

###### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji pacjenta na substancję czynną. 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/dobę.*

###### Dawka początkowa

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

###### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji pacjenta na substancję czynną. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

#### *Objawowa niewydolność serca*

###### Dawka początkowa

U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg ramiprylu raz na dobę.

###### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki ramiprylu powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu w dwóch dawkach podzielonych.

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

###### Dawka początkowa

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed

zwiększeniem dawki do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia ramiprylem.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi.

#### Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę.

W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie leczenia od dawki 1,25 mg raz na dobę. Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

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

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

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramiprylu u dzieci nie zostały ustalone. Aktualnie dostępne dane są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2, 5.3, jednak nie można ustalić dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podania

Podanie doustne.

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

Apoauronarami może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2)

Produkt Apoauronarami powinien być przyjmowany z płynami; nie można go kruszyć ani żuć.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę), (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II - AIIRA).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 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 do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz części 4.4 i 4.6).
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apoauronarami z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Szczególne grupy pacjentów

*Ciąża:* Leki z grupy inhibitorów ACE, takie jak ramipryl, oraz antagoniści receptorów angiotensyny II (AIIRA) nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIRA powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny sposób leczenia (patrz części 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci o zwiększonym ryzyku hipotonii*

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

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i niezbędny jest nadzór lekarski, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

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

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

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

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

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

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

*- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru lekarskiego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

#### Zabiegi operacyjne

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

#### Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być badana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

#### Nadwrażliwość/ Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy stwierdzono u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia ramiprylem. Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin, a wypisanie ze szpitala powinno nastąpić dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

#### Reakcje anafilaktycznie podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania ramiprylu przed odczulaniem.

#### Monitorowanie elektrolitów: Stężenie potasu w surowicy

Odnotowano przypadki hiperkaliemii u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów w wieku >70 lat, pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### Monitorowanie elektrolitów: Hiponatremia

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

#### Neutropenia/agranulocytoza

Do rzadko stwierdzanych zaburzeń należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować ilość leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

#### Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

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

#### Produkt leczniczy zawiera sól

Apoauronarami zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy 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 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 połączenia leków

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem / walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenie sakubitrylem / walsartanem nie może być rozpoczęte wcześniej niż 36 godzin po ostatniej dawce ramiprylu.

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu dializatorów lub leków hipotensyjnych z innej grupy.

##### Środki ostrożności

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

##### *Cyklosporyna*

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

##### *Heparyna*

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

*Leki hipotensyjne (np. diuretyki) i inne substancje mogące zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):* Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotonii (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).

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



*Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na ilość krwinek:* Zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

*Sole litu:* Wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu.

*Leki przeciwcukrzycowe, włączając insulinę:* Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:* Należy uwzględnić możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania ramiprylu. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i podwyższenia stężenia potasu we krwi.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

*Inhibitory kinazy mTOR lub wildagliptyna:* Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4). 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). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz punkt 4.4).

*Inhibitory neprylizyny (NEP):* Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów endopeptydazy obojętnej (NEP), takich jak racekadotryl raportowano zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

*Sakubitryl / walsartan:* Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem / walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

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

### Ciąża

Ramipryl nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

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

### Wpływ na płodność

Brakuje jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka teratogennego działania ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży; 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 hipotensyjnego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku rozpoznania ciąży stosowanie inhibitorów ACE powinno natychmiast zostać przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywny schemat leczenia.

Leczenie inhibitorami ACE/antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości pokrywy czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3 *Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie*). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do ekspozycji na inhibitory ACE, zalecana jest ultrasonograficzna kontrola czynności nerek i czaszki. Noworodki matek przyjmujących inhibitory

ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

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

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

Sytuacje te występują głównie na początku leczenia oraz po zamianie produktów. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługi urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie ilości erytrocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona ilość płytek krwi		Aplazja szpiku, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, podwyższone miano przeciwciał przeciwwjadrowy

<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
<i>Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania</i>	Podwyższone stężenie potasu we krwi	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu			Obniżenie stężenia sodu w surowicy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, zaburzenia lękowe, nerwowość, niepokój, zwłaszcza ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zaburzenia świadomości		Zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku	Drżenie, zaburzenia równowagi		Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, upośledzenie zdolności psychomotorycznych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	Zapalenie spojówek		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Upośledzenie słuchu, szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatania, obrzęki obwodowe			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna,	Uderzenia gorąca	Zwężenia naczyń, hipoperfuzja,		Objaw Raynauda

	omdlenie		zapalenie naczyń		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie objawów astmy, obrzęk błony śluzowej jamy nosowej			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	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), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w ustach	Zapalenie języka		Aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Podwyższone aktywności transaminaz i (lub) bilirubiny sprzężonej	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów		Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zgonu występowały niezmiernie rzadko)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	Obrzęk naczyńioruchowy, w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych wywołane obrzękiem naczyńioruchowym może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza oddzielenie się paznokcia od łożyska	Nadwrażliwość na światło	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka

					pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub śluzówkach, wypadanie włosów
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowe	Bóle			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, wielomocz, nasilenie uprzednio istniejącego białkomoczu, podwyższone stężenia azotu mocznikowego we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijająca impotencja, zmniejszone libido			Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Gorączka	Astenia		

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu badano u 325 dzieci i młodzieży w wieku 2-16 lat w 2 badaniach klinicznych. Chociaż u dzieci i dorosłych rodzaj i ciężkość działań niepożądanych są podobne, u dzieci częściej występują następujące działania niepożądane:

- Tachykardia, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa: u dzieci i młodzieży: „często” (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), a u dorosłych: „niezbyt często” (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).
- Zapalenie spojówek: u dzieci i młodzieży: „często”, (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), a u dorosłych: „rzadko” (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).
- Drżenie i pokrzywka: u dzieci i młodzieży: „niezbyt często” (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), a u dorosłych: „rzadko” (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu nie różni się znacząco u pacjentów pediatrycznych i 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, ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, leki proste, kod ATC C09AA05.

##### Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej - angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia reakcja na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

##### Farmakodynamika

Właściwości hipotensyjne:

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca. U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie hipotensyjne.

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

Niewydolność serca:

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II-IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ ramiprylu na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywność neuroendokrynną.

### Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

#### Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (badanie HOPE), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, pojedynczo i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

#### **Badanie HOPE: Główne wyniki**

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

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowany punkt badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczniczego wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

W pierwotnej analizie stwierdzono, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada RRR 24%; 95%CI [3-40],  $p = 0,027$ .

Badanie REIN, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych zaplanowane w celu oceny wpływu leczenia ramiprylem na zmniejszenie się filtracji kłębuszkowej (GFR) u 352 pacjentów z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (w wieku 18-70 lat) z łagodnym (tj. średnie wydalanie białka z moczem  $> 1$  i  $< 3$  g/24 godz.) lub ciężkim białkomoczem ( $\geq 3$  g/24 godz.) wywołanym przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa. W obu podgrupach pacjentów przeprowadzono 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 niższa u chorych leczonych ramiprylem niż placebo:  $-0,54$  ( $0,66$ ) wobec  $-0,88$  ( $1,03$ ) ml/min/miesiąc,  $p = 0,038$ . Różnica między grupami wynosiła  $0,34$  [ $0,03-0,65$ ] na miesiąc i około 4 ml/min/rok; 23,1% pacjentów w grupie leczonej ramiprylem osiągnęło punkt końcowy w postaci podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) (konieczność hemodializy lub przeszczepu nerki) wobec 45,5% w grupie leczonej placebo ( $p = 0,02$ ).

#### 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

Badanie AIRE obejmowało ponad 2000 pacjentów z przemijającymi/stałymi objawami klinicznymi niewydolności serca po udokumentowanym zawale mięśnia sercowego. Leczenie ramiprylem było



włączane w ciągu 3 do 10 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniu wykazano, że po średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy umieralność w grupie pacjentów leczonych ramiprylem wynosiła 16,9%, a w grupie pacjentów leczonych placebo - 22,6%. Oznacza to bezwzględną redukcję umieralności na poziomie 5,7% oraz względne zmniejszenie ryzyka na poziomie 27% (95% CI [11-40%]).

### Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, u 244 dzieci z nadciśnieniem (73% z nadciśnieniem pierwotnym), w wieku 6-16 lat, pacjenci otrzymywali zarówno małe, średnie jak i duże dawki ramiprylu w celu osiągnięcia stężeń ramiprylatu w osoczu odpowiadających zakresowi dawek dla dorosłych 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w zależności od masy ciała. Po 4 tygodniach nie osiągnięto końcowego punktu badania jakim było zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast ramipryl w największej dawce zmniejszył ciśnienie rozkurczowe krwi. Zarówno średnie jak i duże dawki ramiprylu znacząco zmniejszały skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Tego działania nie zaobserwowano w czasie stopniowego zmniejszania dawki ramiprylu w 4 tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, u 218 dzieci w wieku 6-16 lat (75% z nadciśnieniem pierwotnym). Zaobserwowano niewielki efekt z odbicia zarówno dla ciśnienia skurczowego krwi jak i rozkurczowego, lecz nie był to statystycznie istotny powrót do stanu początkowego dla wszystkich trzech badanych dawek (mała dawka (0,625 mg – 2,5 mg), średnia dawka (2,5 mg – 10 mg), duża dawka (5 mg – 20 mg)) ramiprylu zależnie od masy ciała. U dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazuje liniowej charakterystyki odpowiedzi w zależności od podanej dawki.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu występują w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi co najmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnięte po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

### Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi około 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.

### Wydalenie

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, zmniejszających 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 zmniejszoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała >10 kg.

Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ( $p < 0,01$ ) i dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększał się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

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

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

Przeprowadzono badania dotyczące przewlekłego doustnego podawania ramiprylu u szczurów, psów i małp. U trzech gatunków stwierdzano zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, przy stosowaniu dawek dobowych na poziomie 250 mg/kg/dobę, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze (bez szkodliwego wpływu) tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2,0, 2,5 i 8 mg/kg/dobę. U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych.

U szczurów obu płci nie doszło do upośledzenia płodności.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Apoauronarami, 2,5 mg:  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia  
Sodu wodorowęglan  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek żółty (E 172).

Apoauronarami, 5 mg:  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia  
Sodu wodorowęglan  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Apoauronarami, 10 mg:  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia  
Sodu wodorowęglan  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blister z Aluminium-OPA-PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierającym 28, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**  
ul. Sokratesa 13D lok.27  
01-909 Warszawa  
Polska

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

14731  
14729  
14730

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

10/07/2008

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

29/10/2021