

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duoramix, (5 mg + 5 mg), kapsułki, twarde
Duoramix, (5 mg + 10 mg), kapsułki, twarde
Duoramix, (10 mg + 5 mg), kapsułki, twarde
Duoramix, (10 mg + 10 mg), kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Duoramix, (5 mg + 5 mg), kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i amlodypiny bezytan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.

Duoramix, (5 mg + 10 mg), kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i amlodypiny bezytan w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Duoramix, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i amlodypiny bezytan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.

Duoramix, 10 mg + 10 mg kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i amlodypiny bezytan w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Duoramix, (5 mg + 5 mg), kapsułki, twarde: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; nieprzezroczyste różowe wieczko, nieprzezroczysty biały korpus. Zawartość kapsulek: biały lub prawie biały proszek.

Duoramix, (5 mg + 10 mg), kapsułki, twarde: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; nieprzezroczyste czerwono-brązowe wieczko, nieprzezroczysty biały korpus. Zawartość kapsulek: biały lub prawie biały proszek.

Duoramix, (10 mg + 5 mg), kapsułki, twarde: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; nieprzezroczyste ciemnoróżowe wieczko, nieprzezroczysty biały korpus. Zawartość kapsulek: biały lub prawie biały proszek.

Duoramix, (10 mg + 10 mg), kapsułki, twarde: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; nieprzezroczyste brązowe wieczko, nieprzezroczysty biały korpus. Zawartość kapsulek: biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Duoramix jest wskazany jako leczenie zastępcze w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w wyniku stosowania ramiprylu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w tym produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie należy rozpoczynać leczenia nadciśnienia tętniczego produktem Duoramix. Dawka obydwu substancji czynnych powinna zostać ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta w celu właściwej kontroli ciśnienia tętniczego.

Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę ramiprylu i amlodypiny, i dopiero po dostosowaniu dawki każdej z substancji można rozważyć zastosowanie produktu Duoramix (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zalecana dawka to jedna kapsułka o określonej mocy na dobę. Maksymalną dawką dobową jest 1 kapsułka (10 mg + 10 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Aby określić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy osobno ustalać dawki amlodypiny i ramiprylu.

Ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy. Produkt leczniczy powinien być podawany kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Amlodypina nie jest usuwana z organizmu za pomocą dializy. Należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów dializowanych.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Duoramix należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek, stosowanie produktu Duoramix należy przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać w odpowiednio dostosowanych dawkach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się podać mniejszą dawkę początkową ramiprylu oraz wolniej dostosowywać dawkę, zachowując szczególną ostrożność.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Duoramix u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone.

Aktualne dane są zamieszczone w punktach 4,8, 5,1, 5,2 i 5,3, ale bez w zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Ponieważ pokarm nie wpływa na wchłanianie ramiprylu i amlodypiny, produkt leczniczy Duoramix może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Duoramix zaleca się stosować o tej samej porze .

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ramipryl, amlodypinę, inne inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Związane z ramiprylem:

- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Duoramix z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA)
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5)
- znaczące obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie.

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty znacznego stopnia)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którym podaje się jednocześnie leki moczopędne, ponieważ może u nich wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Związane z ramiprylem

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.

Jednoczesne stosowanie produktu Duoramix i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE w okresie ciąży, z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia

- Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, znacznym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący lek moczopędny podaje się po raz pierwszy lub podczas pierwszego zwiększenia dawki.

Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lewej komory lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu lekami powodującymi niedociśnienie.

Na ogół zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wyrównać odwodnienie, hipowolemię i niedobór sodu (u chorych z niewydolnością serca takie działania trzeba jednak dokładnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- z przejściową lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego
- pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Zaleca się zaprzestanie stosowania inhibitorów ACE takich jak ramipryl, w miarę możliwości na dzień przed operacją.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii.

Szczególnie dokładne monitorowanie wymagane jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba monitorować co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomo anafilaktycznych na jad owadów a także na inne alergenów, zwiększa się w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Hiperkaliemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwuje się hiperkaliemię. Do osób zagrożonych ryzykiem rozwoju hiperkaliemii należą: pacjenci z niewydolnością nerek, w wieku >70 lat, niekontrolowaną cukrzycą, stosujący zamienniki soli kuchennej zawierające potas, przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas lub inne leki mogące zwiększać stężenie potasu w surowicy.

Czynnikami ryzyka są też stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca i kwasica metaboliczna. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, jak również trombocytopenię, niedokrwistość i opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych zaleca się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej.

Kaszel

U pacjentów stosujących inhibitory ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Związane z amlodypiną

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długotrwałym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u chorych z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości pola pod krzywą AUC są zwiększone; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy zaczynać od dolnej granicy zakresu dawkowania i zachowywać ostrożność zarówno w okresie rozpoczynania leczenia jak i zwiększania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby konieczne może być powolne zwiększanie dawki i staranna kontrola.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z ramiprylem

Leczenie skojarzone przeciw wskazane

Produkty lecznicze zawierające aliskiren: jednoczesne stosowanie produktu Duoramix z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciw wskazane u pacjentów z cukrzycą i pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <60 ml/min/1,73 m²). W pozostałych grupach pacjentów jednoczesne stosowanie produktu Duoramix w skojarzeniu z aliskirenem jest niezalecane.

Dane 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).

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą hemodializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon o

dużej przepuszczalności (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich odczynów rzekomoanafolaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy terapeutycznej.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprym, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego u pacjenta wymagane jest ścisłe monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, duże spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna): można przewidywać zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Sympatomimetyki i inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu. Zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność litu. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu we krwi.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: może wystąpić hipoglikemia. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można spodziewać się osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w krwi.

Związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteaz, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy takie, jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil, diltiazem) może doprowadzić do istotnego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę. Kliniczne znaczenie tych zmian w farmakokinetyce może być większe u osób w podeszłym wieku. W związku z tym konieczna może być kontrola kliniczna i dostosowanie dawkowania.

Leki indukujące CYP3A4: brak danych dotyczących wpływu leków indukujących CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne podawanie leków indukujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i leków indukujących CYP3A4.

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może to zwiększać biodostępność leku, prowadząc do silniejszego działania obniżającego ciśnienie.

Dantrolen (we wlewie): u zwierząt obserwowano zakończone zgonem migotanie komór i zapaść krążeniową, w związku z hiperkaliemią po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu. Z uwagi na ryzyko hiperkaliemii zaleca się, aby unikać podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów ze skłonnością do hipertermii złośliwej i leczonych z powodu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie dawki 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało 77% zwiększenie ekspozycji na symwastatynę w porównaniu do narażenia na symwastatynę stosowaną w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Duoramix w pierwszym trymestrze ciąży i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Duoramix w okresie karmienia piersią. Decyzję czy kontynuować i (lub) przerwać karmienie piersią lub kontynuować i (lub) przerwać leczenie produktem Duoramix należy podjąć po ocenie potencjalnych korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści leczenia amlodypiną u matki.

Ciąża

Związane z ramiprylem

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i rozpocząć inne leczenie, jeśli to wskazane.

Wiadomo, że stosowanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor

ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na płodność po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego bezpiecznego leku lub gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z ramiprylem

Ze względu na niewystarczające informacje o stosowaniu ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest inne leczenie produktami o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Związane z amlodypiną

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Decyzja o kontynuacji i (lub) rezygnacji z karmienia piersią lub kontynuacji i (lub) rezygnacji z leczenia amlodypiną powinna być podjęta po ocenie potencjalnych korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści leczenia amlodypiną u matki.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego opisywano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemników. Kliniczne dane na temat potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W badaniu na szczurach stwierdzono niekorzystny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Duoramix może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania, i dlatego stanowią zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Sytuacje te mogą mieć miejsce głównie na początku leczenia oraz po zmianie z innych leków. Należy zachować ostrożność zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych ramiprylu to uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzeniem czynności nerek i wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Najczęściej raportowane działania niepożądane podczas leczenia amlodypiną to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, ból w nadbrzuszu, nudności, obrzęk kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano przyjmując następującą konwencję: 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 ($< 1/10\ 000$), Nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W czasie leczenia osobno ramiprylem i amlodypiną zaobserwowane następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów-narządów	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia i agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość	
	Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość
	Nie znana	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko		Reakcje nadwrażliwości
	Nie znana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwądrowych	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Nie znana	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżony nastrój, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu w tym senność	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność, depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Nie znana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zawroty głowy	Bóle głowy, zawroty głowy, senność (zwłaszcza na początku leczenia)

	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, osłabienie czucia smaku zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezje
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Nie znana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Uderzenia gorąca	Niedociśnienie
	Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
	Nie znana	Objaw Raynaud'a	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel nieproduktywny z łaskotaniem w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	

	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko		Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zgonu z tego powodu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w jamie brzusznej w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
	Nie znana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		Żółtaczką, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Nie znana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	
	Niezbyt często	Obrzęk naczyń naczynioruchowy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna pocenie, świąd,

		naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierne pocenie	wysypka, rumień
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nie znana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna, łysienie	
Zaburzenia Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Bóle stawów	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle płuców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido	Impotencja, ginekomastia
	Nie znana	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Oslabienie	
Badania laboratoryjne	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*- najczęściej jednocześnie z cholestażą.

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.

4.9 Przedawkowanie

Związane z ramiprylem

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być między innymi: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek. Pacjenta należy dokładnie obserwować oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Stosuje się głównie odtrucie (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie równowagi hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α 1-adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

Związane z amlodypiną

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano przypadek znacznego i prawdopodobnie długotrwałego obniżenia ciśnienia krwi, przebiegającego ze wstrząsem i zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny, wymagające intensywnego postępowania kardiologicznego to regularne monitorowanie czynności układu krążenia i oddechowego, uniesienie kończyn oraz kontrola objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego krwi mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Może być korzystne dożylnie podanie glukonianu wapnia, znosząc blokujący wpływ amlodypiny na kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach skutecznym, wartym rozważenia postępowaniem, może być wykonanie płukania żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom, niezwłocznie lub do 2 godzin po zażyciu amlodypiny (w dawce 10 mg), prowadziło do zmniejszenia wchłaniania amlodypiny. Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa nie wydaje się skuteczną metodą usuwania jej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z antagonistami kanału wapniowego.

Kod ATC: C09 BB07

Ramipryl

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do substancji czynnej obkurczającej naczynia - angiotensyny II, a także katalizuje rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń.

W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem z małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwnadciśnieniowe:

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma ciężkich zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3-6 godzin po zastosowaniu. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalne działanie obniżające ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczne po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długotrwałego, trwającego 2 lata. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia krwi (zjawiska z odbicia).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

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

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

Tabela 1. Badanie HOPE: Główne wyniki				
	Ramipryl %	Placebo %	Względne ryzyko (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n=4,645	N=4,652		
Pierwszorzędowe złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001

Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar mózgowy	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE oceniano wynik włączenia ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku), z przewagą chorych z cukrzycą typu 2 (oraz co najmniej jeden innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego) z prawidłowym ciśnieniem lub nadciśnieniem tętniczym. Analiza pierwotna wykazała, że u 117 (6,5%) chorych otrzymujących ramipryl i u 149 (8,4%) chorych otrzymujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 24% (RRR 24%); 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan 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.9.

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.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu, z udziałem 244 dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym (73% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu w celu uzyskania osoczowego stężenia ramiprylatu odpowiadającego zakresowi dawek dla pacjentów dorosłych, wynoszących 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, obliczonych na podstawie masy ciała. Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny w zakresie punktu końcowego badania w postaci obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast powodował zmniejszenie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego, gdy podawany był w największej dawce. W przypadku zarówno średniej, jak i dużej dawki ramiprylu stwierdzono znaczące zmniejszenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Tego działania nie zaobserwowano w 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu ze zwiększaniem dawki, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skutki odstawienia ramiprylu, u 218 dzieci w wieku 6-16 lat (75% przypadków nadciśnienia tętniczego pierwotnego), gdzie zarówno w zakresie rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego odnotowano niewielki ponowny wzrost, ale nie istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, w przypadku wszystkich trzech badanych dawek ramiprylu: małej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg – 10 mg) i dużej (5 mg – 20 mg), obliczonych na podstawie masy ciała. W przypadku ramiprylu nie odnotowano liniowej zależności odpowiedzi na leczenie od dawki w badanej populacji dzieci i młodzieży.

Amlodypina:

Mechanizm działania

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (antagonista wolnych kanałów wapniowych lub tzw. „antagonista jonów wapnia”) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm hipotensyjnego działania amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń. Nie ustalono, w jakim dokładnie mechanizmie amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, ale zmniejsza następstwa niedokrwienia w wyniku następujących 2 mechanizmów:

1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i w ten sposób zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać mięsień serca. Zważywszy na to, że częstość pracy serca nie ulega zmianie, takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen.

2) Prawdopodobnie mechanizm działania amlodypiny polega również na rozszerzaniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze prawidłowego ukrwienia jak i w obszarze niedokrwienia. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u chorych ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie leku raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej przez okres 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania leku, w czasie podawania amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niekorzystnymi działaniami metabolicznymi ani z żadnymi zmianami w stężeniach lipidów. Lek może być stosowany u chorych z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

W obserwacyjnym, długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), oceniającym amlodypinę u chorych z niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV bez objawów klinicznych i bez obiektywnych cech sugerujących lub świadczących o obecności choroby niedokrwiennej serca, leczonych stałymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność sercowo-naczyniową. W tej samej populacji stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym zgłaszaniem obrzęku płuc.

Leczenie mające na celu zapobieganie zawałowi serca (badanie ALLHAT)

W randomizowanym badaniu ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) z podwójnie ślełą próbą, dotyczącym zachorowalności i śmiertelności przeprowadzonym w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, jako terapii pierwszego wyboru w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Randomizacją objęto łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych, których obserwowano średnio przez 4,9 lat. Pacjenci mieli co najmniej 1 dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, taki jak: przebyty zawał serca lub udar mózgu (>6 miesięcy przed włączeniem do badania), inna udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy (w sumie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl (11,6%) lub przerost lewej komory rozpoznany na podstawie elektrokardiogramu lub echokardiografii (20,9%), palenie papierosów (21,9%). Głównym punktem końcowym były rozpatrywane łącznie choroba niedokrwienności serca zakończona zgonem lub zawał serca niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem występowania głównego punktu końcowego między terapią opartą na amlodypinie a terapią opartą na chlortalidonie: ryzyko względne (relative risk; RR) 0,98, 95% przedział ufności (confidence interval; CI) [0,90-1,07], p=0,65. Spośród dodatkowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25- 1,52], p<0,001). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między terapią opartą na amlodypinie a terapią opartą na chlortalidonie w zakresie śmiertelności całkowitej, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym, w większości przypadków wtórnym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszają skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie silniej niż placebo. Różnica między tymi 2 dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długotrwałego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również, jak długotrwała jest skuteczność amlodypiny w leczeniu dzieci w aspekcie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej w życiu dorosłym.

Europejska Agencja Rejestracji Produktów Leczniczych uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań klinicznych produktu leczniczego Duoramix we wszystkich grupach wiekowych dzieci i młodzieży w zarejestrowanym wskazaniu (patrz punkt 4.2 informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl szybko się wchłania z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej w moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w obecności pokarmu w przewodzie

pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę zwykłych dawek ramiprylu występuje po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, estru i kwasu diokso-piperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity ulegają wydaleniowi głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego miejsca wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach podawania ramiprylu raz na dobę, aktywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek: 1,25-2,5 mg. Różnica ta z ograniczonej możliwości wiązania ramiprylatu przez enzym. Po podaniu pojedynczej dawki doustnie nie wykrywa się jego stężenia w mleku kobiecym. Jednak nieznanym jest skutek po wielokrotnym podaniu dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszające 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 spowalnia się na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych i stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od występującego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ramiprylu wykryto w mleku kobiecym jego nieznaczalne ilości. Niemniej jednak wynik 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 mc. 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 zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki. Całkowity wpływ ramiprylu 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 mc. powodowało większy całkowity wpływ substancji na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina dobrze się wchłania i osiąga maksymalne stężenia w osoczu między 6. a 12. godziną od podania. Szacuje się, że całkowita biodostępność amlodypiny wynosi od 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% amlodypiny obecnej w krążeniu jest związana z białkami osocza.

Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Biotransformacja i (lub) eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest zgodny z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów, przy czym 10% związku macierzystego i 60% metabolitów jest wydalanych z moczem.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane na temat podawania amlodypiny chorym z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest wydłużony okres półtrwania i zwiększone AUC o około 40-60%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnych stężeń amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i u młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny jest na ogół mniejszy, co prowadzi do zwiększenia pola pod krzywą AUC i wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla badanej grupy wiekowej tych pacjentów.

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne w grupie 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do 17 lat (z 34 pacjentami w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentami w wieku od 13 do 17 lat), leczonych amlodypiną w dawce od 1,25 do 20 mg, podawanej raz lub 2 razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i u młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/godz. u chłopców i 16,4 i 21,3 l/godz. dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność międzypersonalną w zakresie całkowitego wpływu na organizm. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z ramiprylem

Stwierdzono, że u psów i gryzoni ramipryl podawany doustnie jest pozbawiony toksyczności ostrej. Badania długotrwałego podawania ramiprylu doustnie szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zmiany stężeń elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi. U psów i małp począwszy od dawki 250 mg/kg mc./dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będący wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały odpowiednio dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę bez szkodliwych skutków. Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych teratogennych właściwości substancji. Ramipryl nie zaburzał płodności ani u samców ani u samic szczurów.

Podawanie ramiprylu w dawce 50 mg/kg mc. lub większej samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji wywoływało nieodwracalne uszkodzenie nerek (rozdęcie miedniczek) u potomstwa.

Szeroko zakrojone badania mutagenności z użyciem wielu układów testowych nie wykazały, by ramipryl miał właściwości mutagenne lub genotoksyczne.

U bardzo młodych szczurów obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek po pojedynczym podaniu ramiprylu.

Związane z amlodypiną

Toksyczność reprodukcyjna

Badania dotyczące reprodukcji u szczurów i myszy wykazywały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu porodu i zmniejszenie przeżycia potomstwa po dawkach około 50 razy większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny na płodność u szczurów i myszy, którym podawano amlodypinę (przez 64 dni przed parzeniem w przypadku samców i przez 14 dni przed parzeniem w przypadku samic) w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (czyli w dawkach 8 razy większych* od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m²).

W innym badaniu prowadzonym na szczurach, w którym samcom szczura przez 30 dni podawano bezyłan amlodypiny w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszone stężenia folikulotropiny i testosteronu w osoczu oraz zmniejszenie liczby plemników i dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Działanie rakotwórcze, mutageneza

U szczurów i myszy, otrzymujących amlodypinę przez 2 lata, w stężeniach odpowiadających dawkom dobowym wynoszącym 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie uzyskano dowodów na działanie rakotwórcze. Największa dawka (w przypadku myszy podobna a w przypadku szczurów 2 razy większa* od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg licząc w mg/m²) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki u myszy ale nie u szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały żadnych działań ramiprylu ani na geny ani chromosomy.

*licząc masę ciała pacjenta jako 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Sodu stearylofumarany

Otoczka kapsułki, wieczko (dla mocy: 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 10 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E 172),
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki, wieczko (dla mocy: 10 mg + 10 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki, korpus
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 30, 32, 56, 60, 90,91, 96, 98, 100 kapsulek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22101, 22102, 22103, 22104

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

24.09.2014

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

01.2015