

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MITRIP, 2,5 mg, tabletki

MITRIP, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,5 mg ramiprylu.

Każda tabletką zawiera 5 mg ramiprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Tabletki koloru białego o jednolitej powierzchni, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Tabletki koloru różowego o marmurkowej powierzchni, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca lub udar w wywiadzie albo choroba naczyń obwodowych) lub
 - cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).
- Leczenie choroby nerek:
 - rozpoczynającej się cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie obecności mikroalbuminurii,
 - jawnej cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie makroproteinurii u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1),
 - jawnej niecukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzonej na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę (patrz punkt 5.1).
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Prewencja wtórna po ostrym zawale serca: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału serca u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecane jest przyjmowanie ramiprylu codziennie o tej samej porze. Pokarm nie wpływa na biodostępność ramiprylu, z tego względu tabletki można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy należy połykać popijając płynem. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać.

Ponieważ tabletki produktu leczniczego Mitrip nie są podzielne, nie jest możliwe uzyskanie dawki 1,25 mg. Jeśli taka dawka jest wymagana należy stosować inne produkty lecznicze o odpowiedniej mocy.

Dorośli

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia ramiprylem może wystąpić niedociśnienie; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u pacjentów tych może występować niedobór płynów i (lub) soli.

Jeśli jest to możliwe, lek moczopędny należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie odstawiono leku moczopędnego, leczenie ramiprylem należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie ramiprylu należy dostosować do docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4) i w zależności od uzyskanej kontroli ciśnienia tętniczego.

Ramipryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi z innych grup.

Dawka początkowa

Leczenie ramiprylem należy rozpoczynać stopniowo od zalecanej dawki początkowej 2,5 mg na dobę. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po przyjęciu pierwszej dawki. W tej grupie pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 1,25 mg, pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w odstępach dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka ramiprylu wynosi 10 mg na dobę. Zazwyczaj dawka jest podawana raz na dobę.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

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

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Leczenie choroby nerek

Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.

Pacjenci z cukrzycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po 1-2 tygodniach, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową to 10 mg.

Pacjenci z nefropatią niecukrzycową stwierdzoną na podstawie makroproteinurii ≥ 3 g/dobę

Dawka początkowa

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

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się 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 na dobę.

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę należy zwiększać stopniowo, podwajając ją co 1-2 tygodnie, aż do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. Zaleca się podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego z niewydolnością serca

Dawka początkowa

Po 48 godzinach od przebytego zawału mięśnia sercowego u pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie, dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana przez pacjenta, należy podawać dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni przed zwiększeniem dawki do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy przerwać leczenie.

Patrz także wyżej - dawkowanie u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Zwiększanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawka dobową jest stopniowo zwiększana, poprzez podwojenie dawki w odstępach 1-3 dniowych, do docelowej dawki podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli jest to możliwe, dawkę podtrzymującą należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy przerwać leczenie. Nadal brak wystarczającego doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjentów z tej grupy, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 1,25 mg raz na dobę i zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddawanych hemodializie, ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany przez dializę; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby leczenie ramiprylem należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa powinna być mniejsza, a zwiększanie dawki bardziej stopniowe ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej do 1,25 mg ramiprylu.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ramiprylu u dzieci. Obecnie dostępne dane dla ramiprylu zostały opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub będący skutkiem uprzedniej terapii inhibitorem ACE bądź antagonistą receptora angiotensyny II - AIIRA).
- 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 nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie wolno stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub w stanie niestabilnym hemodynamicznie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, w tym ramiprylem lub antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE/antagonistami receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie nadciśnienia tętniczego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE/

antagonistów receptora angiotensyny II i w razie potrzeby, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego

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

U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko nagłego i znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek w następstwie zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny. Dotyczy to szczególnie sytuacji, kiedy inhibitor ACE albo jednocześnie stosowany lek moczopędny jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Silnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron należy się spodziewać w następujących przypadkach (konieczność nadzoru lekarza i monitorowania ciśnienia tętniczego):

- pacjenci z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjenci z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjenci z hemodynamicznie istotnym zwężeniem drogi napływu lub odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjenci z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- pacjenci z istniejącym lub mogącym wystąpić niedoborem płynów lub soli (w tym pacjenci przyjmujący leki moczopędne),
- pacjenci z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjenci poddawani rozległym zabiegom chirurgicznym lub w czasie znieczulenia środkami o działaniu hipotensyjnym.

Z zasady przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć korzyści podawania płynów w stosunku do ryzyka przewodnienia).

- *Przemijająca bądź utrzymująca się niewydolność serca po przebytych zawałach mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia*

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Jeśli jest to możliwe zaleca się przerwanie leczenia inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Kontrola czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem i kontrolować w trakcie leczenia, a dawkę dostosować, szczególnie w początkowych tygodniach leczenia. Wyjątkowo dokładna kontrola jest wymagana w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy natychmiast podjąć leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). Objawy u tych pacjentów obejmowały ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się w przypadku stosowania inhibitorów ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia ramiprylem.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem obserwowano hiperkaliemię. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, w wieku powyżej 70 lat, z niekontrolowaną cukrzycą lub pacjenci zażywający sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki mogące zwiększać stężenie potasu w surowicy, jak również pacjenci odwodnieni, z ostrą dekompenzacją serca lub kwasicią metaboliczną. Jeśli jednocześnie stosowanie powyższych substancji jest konieczne, zaleca się regularne oznaczanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Neutropenia lub agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość. Zgłaszano również przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsza kontrola zalecana jest w początkowej fazie leczenia oraz w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z współistniejącą kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina skóry) oraz u pacjentów leczonych innymi preparatami, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice rasowe

Inhibitory ACE częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, ramipryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u przedstawicieli innych ras, co jest prawdopodobnie spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Typowo kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli tego typu leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne preparaty zwiększające stężenie potasu w surowicy (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim, takrolimus, cyklosporyna)

Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, konieczna jest ścisła kontrola stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, nadmierne spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Należy spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.2 - leki moczopędne).

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefryna), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu

Zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne leki mogące wpływać na morfologię krwi

Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może prowadzić do nasilenia jego toksycznego działania. Należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Możliwość wystąpienia reakcji hipoglikemicznych. Zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Należy uwzględnić możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne przyjmowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować większe ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne 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 leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE/antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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 inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się stosowania ramiprylu, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reakcji, stanowiąc zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Wystąpienie takich objawów jest najbardziej prawdopodobne na początku leczenia oraz po zamianie produktów. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwania maszyn przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób:

Bardzo często	≥1/10
Często	≥1/100 do <1/10
Niezbyt często	≥1/1 000 do <1/100
Rzadko	≥1/10 000 do <1/1 000
Bardzo rzadko	<1/10 000
Nieznana	(częstość 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.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dusznica bolesna lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęk obwodowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Eozynofilia
Rzadko: Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość
Częstość nieznana: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, brak czucia smaku, zaburzenia czucia smaku
Rzadko: Drżenie, zaburzenia równowagi
Częstość nieznana: Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia sprawności psychomotorycznej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie
Rzadko: Zapalenie spojówek

Zaburzenie ucha i błędnika

Rzadko: Zaburzenia słuchu, szum uszny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność

Niezbyt często: Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy, niezbyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty

Niezbyt często: Zapalenie trzustki (bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem w wyniku stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym niezbyt błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko: Zapalenie języka

Częstość nieznana: Aftowe zapalenie jamy ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie ilości wydalanego moczu, nasilenie istniejącego wcześniej białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, szczególnie plamkowo-grudkowa

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy - bardzo rzadko niedrożność dróg oddechowych wywołana obrzękiem naczynioruchowym prowadzi do zgonu; świąd, obfite pocenie się

Rzadko: Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Bardzo rzadko: Reakcje nadwrażliwości na światło

Częstość nieznana: Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzycopodobna lub liszajowa wysypka na skórze lub błonach śluzowych, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Kurcze mięśni, ból mięśni

Niezbyt często: Ból stawów

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zwiększenie stężenia potasu we krwi

Niezbyt często: Anoreksja, zmniejszenie apetytu

Częstość nieznana: Zmniejszenie stężenia sodu we krwi

Zaburzenia naczyniowe

Często: Niedociśnienie, ortostatyczne obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie

Niezbyt często: Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy

Rzadko: Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń

Częstość nieznana: Zespół Raynauda

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

Często: Ból w klatce piersiowej, zmęczenie

Niezbyt często: Gorączka

Rzadko: Osłabienie

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwdrożdżycowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny

Rzadko: sprzężonej w surowicy
Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie wątrobowo-komórkowe
Częstość nieznana: Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (przypadki zakończone zgonem zgłaszano bardzo rzadko)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Przemijająca impotencja, obniżenie libido
Częstość nieznana: Ginekomastia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność
Rzadko: Stan splątania
Częstość nieznana: Zaburzenia uwagi

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu była monitorowane u 325 dzieci i młodzieży w wieku 2-16 lat w trakcie 2 badań klinicznych. Pomimo że charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne jak u dorosłych, częstość poniższych objawów jest większa u dzieci:

- Tachykardia, niedrożność nosa i zapalenie błony śluzowej nosa, "często" (tj. $\geq 1/100$ do $<1/10$) u dzieci i "niezbyt często" (tzn. $\geq 1/1000$ do $<1/100$) w populacji dorosłych.
- Zapalenie spojówek "często" (tzn. $\geq 1/100$ do $<1/10$) u dzieci, a "rzadko" (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) w populacji dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka "niezbyt często" (tj. $\geq 1/1000$ do $<1/100$) w populacji pediatrycznej, a "rzadko" (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) w populacji dorosłych.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów spowodowanych przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem i wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitów oraz niewydolność nerek. Pacjenta należy ściśle kontrolować, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to przede wszystkim dążenie do usunięcia ramiprylu (płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących) oraz przywrócenia stanu stabilnego hemodynamicznie - w tym podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)
Kod ATC: C09A A05

Ramipryl jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego jest hydrolizowany w wątrobie do aktywnej postaci długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) - ramiprylatu. Podanie ramiprylu powoduje wzrost aktywności reninowej osocza i spadek stężenia angiotensyny II i aldosteronu. Korzystne zmiany hemodynamiczne, wynikające z zahamowania konwertazy angiotensyny, są konsekwencją zmniejszenia wytwarzania angiotensyny II i wynikającego z jej braku, rozszerzenia naczyń obwodowych i zmniejszenia oporu naczyniowego.

Istnieją dowody na to, że raczej tkankowa konwertaza angiotensyny, szczególnie ta znajdująca się w naczyniach, a nie krążąca w strumieniu krwi, jest czynnikiem decydującym o efekcie hemodynamicznym. Konwertaza angiotensyny jest identyczna z kininazą II, jednym z enzymów warunkujących rozkład bradykininy. Istnieją dowody na to, że ramiprylat wywiera pewien wpływ na układ kalikreina-kininy-prostaglandyny.

Zakłada się, że wpływ na dwa wyżej opisane układy warunkuje działanie hipotensyjne i metaboliczne ramiprylu. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej i stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe przejawia się w sposób wyraźny od jednej do dwu godzin po przyjęciu doustnym leku; maksymalne działanie hipotensyjne pojawia się po 3 do 6 godzinach i utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny po zwykłej dawce terapeutycznej.

W dużym badaniu klinicznym ze ściśle zdefiniowanymi punktami końcowymi – HOPE – ramipryl znacząco zmniejszył, w porównaniu do placebo, liczbę udarów, zawałów serca i (lub) zgonów z powodów naczyniowych. Korzyści te wystąpiły w grupie pacjentów w większości bez nadciśnienia i, jak wykazano za pomocą standardowej analizy regresji, jedynie częściowo zależą od względnie umiarkowanej redukcji ciśnienia tętniczego, jaka wystąpiła w tej populacji. Pacjentom w badaniu HOPE podawano dawkę 10 mg na dobę. To oraz inne badania wskazują na to, że prawdopodobnie inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl mają dodatkowy, bezpośredni wpływ na układ krążenia. Mechanizmy pozytywnego wpływu na krążenie mogą obejmować antagonizm w stosunku do kurczącego naczynia działania angiotensyny II, zahamowanie proliferacji komórek błony mięśniowej naczyń i zapobieganie pękaniu blaszek miażdżycowych, poprawa czynności śródbłonna, zmniejszanie przerostu lewej komory oraz działania fibrynolityczne. U pacjentów z cukrzycą może odgrywać rolę także wpływ na klirens insuliny oraz trzustkowy przepływ krwi.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym) w wieku 6-16 lat, pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu do osiągnięcia stężenia ramiprylatu odpowiadającego dawkom stosowanym u dorosłych, tj. 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, ustalone na podstawie masy ciała. Pod koniec 4 tygodnia stosowania ramipryl nie był skuteczny w punkcie końcowym określonym jako obniżenie ciśnienia skurczowego, ale obniżał ciśnienie rozkurczowe w przypadku stosowania największej dawki. Zarówno średnie jak i duże dawki ramiprylu powodowały znaczne zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Takiego działania nie obserwowano w ciągu 4. tygodniowego badania odstawiania z modyfikacją dawki, randomizacją i podwójnym zaślepieniem z udziałem 218 pacjentów w wieku 6-16 lat (75% pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), gdzie zarówno ciśnienie rozkurczowe jak i skurczowe nieznacznie się zwiększyło, ale nie był to istotny statystycznie powrót do wartości wyjściowych, dla wszystkich trzech badanych dawek, tj. małej (0,625 mg – 2,5 mg), średniej (2,5 mg - 10 mg) lub dużej (5 mg - 20 mg) ramiprylu określonych na podstawie masy ciała pacjenta. W badaniach z udziałem populacji pediatrycznej ramipryl nie wykazywał odpowiedzi liniowej na dawkę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

Badano profil farmakokinetyczny ramiprylu u 30 pacjentów pediatrycznych w wieku 2-16 lat, o masie ciała > 10 kg, z nadciśnieniem tętniczym. Po zastosowaniu dawki od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i całkowicie metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenie ramiprylatu w

osoczu pojawiło się w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany ze współczynnikiem masy ciała ($p < 0,01$), jak również dawki ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększa się wraz z wiekiem dzieci w każdej grupie dawkowania.

Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci wywołała narażenie porównywalne do stwierdzanego u pacjentów dorosłych leczonych dawką 5 mg ramiprylu. Dawka 0,2 mg/kg u dzieci wywołała narażenie większe od dobowej dawki maksymalnej zalecanej u osoby dorosłej, wynoszącej 10 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek u bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

MITRIP, 2,5 mg, tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Żelowana skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Hypromeloza

MITRIP, 5 mg, tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Żelowana skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Czerwień koszenilowa (E124)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak informacji na temat niezgodności fizycznych i chemicznych danego leku z innymi lekami, z którymi mógłby być mieszany i równocześnie stosowany.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 30 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MITRIP, 2,5 mg, tabletki: 11106

MITRIP, 5 mg, tabletki: 11107

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

MITRIP, 2,5 mg, tabletki: 27.04.2004 r.; 23.09.2008 r.

MITRIP, 5 mg, tabletki: 27.04.2004 r.; 23.09.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO