

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delmuno 5; 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 5 mg felodypiny (*Felodipinum*)
Produkt zawiera laktozę bezwodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia samoistnego u pacjentów leczonych takimi samymi dawkami ramiprylu i felodypiny jak zawarte w preparacie Delmuno 5.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletki Delmuno 5 raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi jedną tabletkę Delmuno 5 mg raz na dobę.

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

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

Dzieci: Nie ma wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci. Produktu Delmuno 5 nie należy podawać dzieciom.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Delmuno 5 nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na felodypinę (lub inne pochodne dihydropirydyny), ramipryl, inny inhibitor ACE lub pozostałe substancje wchodzące w skład produktu,
- u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie,
- w stanach niewydolności hemodynamicznej np.: wstrząs kardiogeny, nieleczona niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwieny udar mózgu,
- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia,
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby,
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych,

- u pacjentów z istotnym hemodynamicznie zwężeniem tętnic nerkowych: obustronnym lub jednostronnym w przypadku jednej czynnej nerki,
- w czasie ciąży,
- w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

Należy kontrolować czynność nerek, szczególnie w początkowych tygodniach stosowania inhibitorów ACE. Należy postępować ostrożnie u pacjentów z podwyższoną aktywnością układu renina-angiotensyna.

Hiperkaliemii: U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, cukrzycą, pacjenci przyjmujący równocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, a także pacjenci przyjmujący inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna). Jeżeli lekarz uważa, że stosowanie wyżej wymienionych leków jest właściwe, zaleca się regularną obserwację stężenia potasu w surowicy krwi.

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

Nadciśnienie naczyniowonerkowe / zwężenie tętnicy nerkowej: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowonerkowym i istniejącym wcześniej zwężeniem jednej tętnicy nerkowej, leczonych inhibitorami ACE. Zaburzenie czynności nerek może objawiać się małymi zmianami w stężeniu kreatyniny w surowicy pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Brak doświadczeń z zastosowaniem produktu Delmuno 5 u pacjentów po przebytych niedawno przeszczepieniu nerki.

Zaburzenie czynności wątroby: w rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczynał się od żółtaczkowej cholestazy i postępował w kierunku piorunującej martwicy wątroby, a niekiedy zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których pojawia się żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE. Osoby te należy poddać odpowiedniej kontroli lekarskiej.

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

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

U niektórych pacjentów, po rozpoczęciu podawania produktu, obserwuje się objawowe niedociśnienie, częściej u pacjentów z niewydolnością serca (z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek) leczonych dużymi dawkami moczopędnych leków pętlowych, a także w hiponatremii lub ograniczonej wydolności nerek. Dlatego u takich pacjentów produkt Delmuno 5 należy stosować szczególnie ostrożnie. Produkt Delmuno 5 można podawać wyłącznie pacjentom wydolnym hemodynamicznie (patrz 4.3 Przeciwwskazania). U pacjentów z nadciśnieniem bez niewydolności serca lub nerek niekiedy obserwuje się niedociśnienie, szczególnie w przypadku zmniejszonej objętości krwi krążącej w wyniku stosowania leków moczopędnych, ograniczenia podaży soli, biegunki lub wymiotów.

U pacjentów np. z niewydolnością naczyń wieńcowych i mózgu obniżenie ciśnienia krwi jest ryzykowne, dlatego takim pacjentom nie należy podawać produktu Delmuno 5, a ramipryl i felodypinę należy stosować w postaci oddzielnych leków. W przypadku, gdy dawki pojedynczo stosowanych leków będą odpowiadały ilościowemu składowi produktu Delmuno 5 można zacząć podawanie leku złożonego. W niektórych przypadkach felodypina może powodować niedociśnienie z tachykardią i nasilać dławicę piersiową.

Neutropenia/agranulocytoza: produkt Delmuno 5 może powodować agranulocytozę i neutropenię. Te działania niepożądane obserwowano także po zastosowaniu innych inhibitorów ACE, częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, szczególnie jeżeli występuje ono w przebiegu kolagenozy (np. toczeń rumieniowaty układowy, twardzina), oraz leczonych lekami immunosupresyjnymi. Monitorowanie leukocytozy należy rozważyć jako badanie kontrolne u pacjentów z kolagenozami, szczególnie jeżeli w przebiegu choroby dochodzi do niewydolności nerek. Neutropenia i agranulocytoza przemijają bez leczenia po odstawieniu inhibitorów ACE. Lekarz powinien poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania następujących objawów po zastosowaniu produktu Delmuno 5: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i/lub zapalenie gardła. W przypadku wystąpienia wymienionych objawów należy oznaczyć liczbę krwinek białych.

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

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

Felodypina jest metabolizowana przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego należy unikać stosowania produktu w skojarzeniu z lekami, które mają silne działanie hamujące lub pobudzające na CYP3A4. Z tego samego powodu należy unikać równoczesnego spożywania soku grejpfrutowego (patrz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Lit: nie zaleca się stosowania litu i inhibitorów ACE w skojarzeniu. (Patrz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.)

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz krążenia pozaustrojowego, w którym krew narażona jest na kontakt z ujemnie naładowanymi powierzchniami, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych. Do terapii w krążeniu pozaustrojowym zaliczamy dializę lub hemofiltrację z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. z poliakrylonitrylu) oraz aferezę lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu.

Terapia odczulająca: podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większe prawdopodobieństwo nasilenia reakcji anafilaktycznych i anafilaktycznych przeciw toksynom owadów.

Działanie leków w poszczególnych grupach etnicznych: podobnie jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę działanie ramiprylu w postaci obniżenia ciśnienia tętniczego krwi jest mniej skuteczne u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras. Prawdopodobnie związane jest to z faktem, że u osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej częściej występuje mała aktywność reniny.

Dzieci, pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min. i pacjenci dializowani: nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu. Produktu Delmuno 5 nie należy stosować u tych pacjentów.

W związku z występowaniem w tabletkach laktozy, produkt Delmuno 5 nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem laktazy (typu Lapp).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Nie zalecane połączenia:

Sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas: może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Równoczesne podawanie diuretyków oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren, amylorid) lub soli potasu wymaga kontroli stężenia potasu w surowicy.

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

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

Do silnie działających inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych, antybiotyki makrolidowe, telitromycyna i inhibitory proteazy HIV. Podczas równoczesnego podawania felodypiny z itrakonazolem stwierdzono 8-krotne zwiększenie C_{max} i 6-krotne zwiększenie AUC.

Podczas równoczesnego podawania felodypiny z erytromycyną wystąpiło około 2,5-krotne zwiększenie C_{max} i AUC. Należy unikać stosowania felodypiny w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4.

Sok grejpfrutowy hamuje aktywność cytochromu P450 3A4. Podczas równoczesnego podawania felodypiny z sokiem grejpfrutowym stwierdzono zwiększenie C_{max} i AUC felodypiny około 2 razy. Należy unikać tych substancji w skojarzeniu.

- Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania z następującymi lekami:

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

Leki przeciwnadciśnieniowe i inne substancje o działaniu obniżającym ciśnienie krwi: (np. azotany, leki przeciwpyschotyczne, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki stosowane w znieczuleniu): mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Delmuno 5.

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

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

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym: możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu Delmuno 5. Zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego krwi;

Insulina, metformina, sulfonilomocznik: równoczesne leczenie inhibitorami ACE i lekami przeciwcukrzycowymi może prowadzić do zwiększonego obniżenia stężenia cukru we krwi i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Efekt ten jest najsilniej wyrażony na początku leczenia.

Teofilina: równoczesne stosowanie teofiliny i felodypiny drogą doustną zmniejsza wchłanianie teofiliny o około 20%. Ma to prawdopodobnie niewielkie znaczenie kliniczne.

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

Heparyna: możliwość wzrostu stężenia potasu w surowicy.

Sól kuchenna: zwiększone spożycie soli kuchennej w diecie może osłabić działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Delmuno 5.

Alkohol: Nasilenie efektu rozszerzenia naczyń. Przeciwnadciśnieniowy efekt produktu Delmuno 5 może ulec nasileniu.

4.6 Cięża i laktacja

- Cięża

Produktu Delmuno 5 nie należy stosować w okresie ciąży (patrz 4.3 Przeciwwskazania).

Antagoniści wapnia mogą powodować hamowanie skurczów macicy podczas porodu. Brak jednak dowodów na przedłużenie porodu w donoszonej ciąży. Ryzyko niedotlenienia płodu wzrasta jeżeli u matki występuje niedociśnienie, a ukrwienie macicy zmniejsza się ze względu na redystrybucję krwi do naczyń obwodowych. W doświadczeniach na zwierzętach leki z grupy antagonistów kanału wapniowego powodowały efekty embriotoksyczne i/lub teratogenne, szczególnie w postaci malformacji dystalnych części szkieletu u kilku gatunków.

Do tej pory nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem ramiprylu u ludzi. Inhibitory ACE przenikają przez łożysko do krążenia płodowego i mogą powodować wzrost chorobowości i śmiertelności płodów i noworodków, jeżeli są stosowane podczas ciąży.

Ekspozycja płodu na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wiązała się z występowaniem u noworodka niedociśnienia, niewydolności nerek, deformacji twarzy lub czaszki i / lub zgonu. Obserwowano także przypadki skąpowodzia, które było odzwierciedleniem zaburzonej czynności nerek płodu. W następstwie skąpowodzia występowały: przykurcze kończyn, deformacje twarzy i czaszki, hipoplazja płuc i opóźnienie wzrostu płodu. Zanotowano również opóźnienie wzrostu płodu, porody przedwczesne, przypadki przetrwalego przewodu tętniczego oraz śmierci płodu, nie jest jednak jasne czy były one zależne od stosowania inhibitorów ACE, czy od choroby podstawowej występującej u matki

- Laktacja

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

Felodypina przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Produktu Delmuno 5 nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz 4.3 Przeciwwskazania).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą występować podczas leczenia felodypiną.

Częstość występowania /Układ narządów	Często ($\geq 1/100$)	Niezbyst często ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezje	Omdlenie	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, obrzęk obwodowy			Zapalenie naczyń z obecnością leukocytoklastów
Zaburzenia serca		Przyspieszona czynność serca, kołatanie serca		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, ból brzucha	Wymioty	Przerost dziąseł, zapalenie dziąseł
Zaburzenia				Hiperglikemia

metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd	Pokrzywka	Reakcje nadwrażliwości na światło, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie		Gorączka
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni	
Zaburzenia psychiczne			Impotencja /zaburzenia czynności seksualnych	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia nerek i układu moczowych				Częstomocz
Zaburzenia układu odpornościowego				Reakcja nadwrażliwości

Działania niepożądane, które mogą występować podczas leczenia ramiprylem.

Częstość występowania /Układ narządów	Często ($\geq 1/100$)	Niezbyt często ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Suchy łaskoczący kaszel			
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenie reakcji	Zwroty głowy, omdlenia, drżenie, zaburzenia odczuwania smaku i zapachu, brak smaku	Parestezje
Zaburzenia naczyniowe		Częstoskurcz	Obrzęk naczyniowy, uderzenia krwi	Nasilenie zaburzeń przepływu z powodu zwężenia naczyń, wywołanie lub nasilenie zjawiska Raynauda, zapalenie naczyń, przejściowy atak niedokrwienny, niedokrwienny udar mózgu, niedokrwienie mózgu
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, reakcje zapalne jamy ustnej i przewodu pokarmowego, dyskomfort brzucha,	Niedrożność jelit

			ból żołądka, zaburzenia trawienia, zaparcie, biegunka, wymioty	
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i zaburzenia równowagi elektrolitowej		Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych	Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi, zwiększenie miana przeciwciał przeciw jądrowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, senność, zawroty głowy	Zmęczenie, nadmierne pocenie się	Gorączka
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Obrzęk naczyń naczynioruchowy, świąd, wysypka, pokrzywka		Wysypka plamisto-grudkowa, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, zmiany przypominające łuszczycę, wysypka przypominająca pęcherzyce lub liszaj, zmiany na błonach śluzowych, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka, wyłysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska, nadwrażliwość na światło, zapalenie błon śluzowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi i(lub) stężenia bilirubiny, żółtaczka cholestatyczna		Zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie wątrobowo-komórkowe lub cholestatyczne
Zaburzenia serca			Ciężkie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, kołatanie serca, zaburzenia regulacji ortostatycznej, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, wstrząs krążeniowy, niewydolność tętnic wieńcowych
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej			Kurcze mięśni	Ból mięśni, ból stawów, zapalenie mięśni

Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi	Agranulocytoza, pancytopenia, zaburzenie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia, przyspieszenie odczynu opadania krwinek czerwonych, leukocytoza
Zaburzenia układu odpornościowego			Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli, duszność, nasilenie astmy, zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość, obniżenie nastroju, niepokój, splątanie, zapalenia snu, uczucie lęku, senność, zmniejszenie libido	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Utrata apetytu	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach, zaburzenia słyszenia	
Zaburzenia układu płciowego i piersi			Okresowe zaburzenia erekcji	
Zaburzenia gruczołu wydzielania wewnętrznego				Ginekomastia

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

Postępowanie należy rozpocząć od np. płukania żołądka, podawania substancji adsorbujących i/lub siarczanu sodu w ciągu pierwszych 30 minut od przedawkowania. W przypadku niedociśnienia należy rozważyć podawanie alfa-1-sympatykomimetyków i angiotensyny II obok substytucji płynów i elektrolitów. W przypadku bradykardii lub nasilonych reakcji wagalnych należy podawać atropinę.

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

hemofiltracji lub dializy – patrz 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE:

Kod ATC: C09 B B05.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnadciśnieniowe.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Zarówno antagonistą kanału wapniowego – felodypina, jak i inhibitor konwertazy angiotensyny – ramipryl, zmniejszają ciśnienie przez rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych.

Antagoniści kanału wapniowego rozszerzają łożysko tętnicze, natomiast inhibitory ACE powodują rozszerzenie łożyska tętniczego i żylnego. Rozszerzenie naczyń i spadek ciśnienia krwi mogą powodować pobudzenie układu współczulnego i układu renina-angiotensyna. Inhibitor ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w surowicy.

Obniżenie ciśnienia po pojedynczej dawce produktu Delmuno występuje po 1-2 godzinach.

Maksymalny efekt przeciwnadciśnieniowy występuje w ciągu 2-4 tygodni leczenia i utrzymuje się w całym okresie długotrwałego leczenia. Zmniejszenie ciśnienia krwi utrzymuje się w całym 24-godzinnym odstępie pomiędzy dawkami.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnych:

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

niezmienionej z moczem. Zaburzenie czynności nerek nie wpływa na stężenie felodypiny w surowicy.

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

Charakterystyka produktu złożonego

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

5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

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

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

Wpływ na proces rozmnażania

Felodypina

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

Ramipryl

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

żelaza tlenek żółty E 172, żelaza tlenek czerwonobrunatny E 172, hydroksypropyloceluloza, hypromeloza 5 mPa · s, hypromeloza 6 mPa · s, hypromeloza 50 mPa · s, hypromeloza 10000 mPa · s, laktoza bezwodna, skrobia kukurydziana żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, parafina syntetyczna, makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony, propylu galusan, krzemian glinowo-sodowy, sodu stearylofumarany, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Opis i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek (2 blistry po 14 sztuk).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie dotyczy.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi - Aventis Deutschland GmbH
Bruningstrasse 50
D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA WPROWADZENIE DO OBROTU

9732

9. DATA PIERWSZEGO WPISU DO REJESTRU LUB PRZEDŁUŻENIA OKRESU WAŻNOŚCI WPISU DO REJESTRU

06.01.2003

23.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.09.2008