

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MITRIP, 2,5 mg, tabletki

MITRIP, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 2,5 mg lub 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne – laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

MITRIP, 2,5 mg:

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

MITRIP, 5 mg:

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze – zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami obniżającymi ciśnienie, np. z tiazydowymi lekami moczopędnymi.
- Zastoinowa niewydolność serca – w przypadku wskazań do podania leku wspomagającego dotychczas stosowane leki moczopędne podawane z glikozydami nasercowymi lub bez glikozydów nasercowych.
- Niewydolność serca po przebytych zawale mięśnia sercowego - w celu zmniejszenia śmiertelności pozawałowej.
- Zmniejszanie ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczności wykonywania zabiegu rewaskularyzacji u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych:
 - u których istnieją kliniczne dowody występowania choroby układu sercowo-naczyniowego (wcześniej przebyty zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, zabiegi pomostowania tętnic wieńcowych [CABG] lub przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych [PTCA] na wielu naczyniach), udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych;
 - chorych na cukrzycę, u których istnieje przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, taki jak: nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mmHg), wysokie stężenie cholesterolu całkowitego (>5,2 mmol/l), niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL <0,9 mmol/l); palenie tytoniu, rozpoznana mikroalbuminuria, kliniczne dowody wcześniejszego występowania chorób naczyniowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 2,5 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach co 1 do 2 tygodni, aż do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę.

Dawka podtrzymująca w leczeniu nadciśnienia wynosi zazwyczaj 2,5 mg do 5 mg raz na dobę. Jeśli reakcja pacjenta na leczenie dawką 10 mg ramiprylu jest niezadowolająca, zaleca się leczenie skojarzone.

Aby uniknąć wystąpienia objawowego nadmiernego spadku ciśnienia krwi, u pacjentów leczonych wcześniej lekami moczopędnymi stosowanie tych leków należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem. W razie konieczności można ponownie wprowadzić leki moczopędne po rozpoczęciu stosowania ramiprylu.

Podczas stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą zastoinową niewydolnością serca oraz występującą jednocześnie niewydolnością nerek (lub bez niewydolności nerek) obserwowano występowanie objawowego niedociśnienia. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać od dawki 1,25 mg podawanej pod kontrolą lekarza w warunkach szpitalnych. Po podaniu takiej dawki początkowej, pacjent powinien przez 2 godziny pozostawać pod obserwacją lekarską.

Zastoinowa niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa ramiprylu u pacjentów, których stan ustabilizowano za pomocą leków moczopędnych wynosi 1,25 mg na dobę. Zależnie od reakcji pacjenta dawkę można zwiększać co 1 do 2 tygodni. Dawka dobową 2,5 mg lub większą może być podana w jednej dawce lub podzielona na dwie dawki. Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Mitrip w niewydolności serca wynosi 10 mg na dobę. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia hipotonii, u pacjentów przyjmujących duże dawki leków moczopędnych, dawki tych leków należy zmniejszyć przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Mitrip.

Niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

Leczenie początkowe: należy rozpocząć w szpitalu między 3. i 10. dniem po zawale serca.

Zalecaną dawką początkową ramiprylu jest dawka 5 mg na dobę, podzielona na dwie dawki 2,5 mg dawki przyjmowane dwa razy na dobę - rano i wieczorem. Po dwóch dniach dawkę zwiększa się do 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli pacjent nie toleruje dobrze takiej dawki początkowej, zaleca się podawanie dwa razy na dobę dawki 1,25 mg przez dwa dni, a następnie zwiększenie dawki do 2,5 mg, a następnie do 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę - lek należy odstawić. Leczenie podtrzymujące: 2,5 mg do 5 mg dwa razy na dobę.

Okres leczenia ramiprylem u pacjentów z niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego nie powinien być dłuższy niż 15 miesięcy.

Zmniejszanie ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji

Zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 2,5 mg raz na dobę. W zależności od tolerancji dawkę należy stopniowo zwiększać; najpierw zaleca się podwojenie dawki leku po około tygodniu leczenia, a następnie po dalszych 3 tygodniach, tak by ostatecznie osiągnąć dawkę dobową 10 mg. Zwykle stosowana dawka podtrzymująca ramiprylu wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów stosujących wcześniej mniejsze dawki ramiprylu w innych wskazaniach, dawkę można stopniowo zwiększać do 10 mg raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min)

U pacjentów u których klirens kreatyniny wynosi >30 ml/min (stężenie kreatyniny w surowicy <165 µmol/l) zaleca się dawkę zwykle stosowaną. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (stężenie kreatyniny w surowicy >165 µmol/l) początkowa dawka ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 2,5 mg, a maksymalna dawka dobową 5 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min i stężenie kreatyniny w surowicy 400-650 μmol/l) zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi także 1,25 mg raz na dobę, ale dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 2,5 mg raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu, a tym samym tworzenie jego aktywnego metabolitu - ramiprylatu, jest opóźniony ze względu na zmniejszoną aktywność esteraz wątrobowych, w wyniku czego zwiększa się stężenie ramiprylu w osoczu. Zalecana dawka początkowa ramiprylu u tych pacjentów wynosi 1,25 mg, a jej wprowadzenie powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z zastoinową niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, stosujących równocześnie leki moczopędne. Dawka leku powinna być ustalona przez lekarza.

Dawkowanie u dzieci

Nie przeprowadzono badań preparatu u dzieci, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób stosowania

Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie ramiprylu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obrzęk naczynioruchowy po inhibitorach konwertazy angiotensyny w wywiadzie.
- Istotne hemodynamicznie zwężenie tętnicy nerkowej.
- Nadmierny spadek ciśnienia tętniczego lub niestabilność hemodynamiczna.
- Ciąża.
- Okres karmienia piersią.

Podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze słabo do średnio wyrażoną niewydolnością serca po przebytym zawale mięśnia sercowego należy również wziąć pod uwagę poniższe przeciwwskazania:

- utrzymujące się niskie ciśnienie krwi (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg);
- ortostatyczne spadki ciśnienia krwi (spadek skurczowego ciśnienia krwi o ≥ 20 mmHg po jednej minucie w pozycji siedzącej);
- ciężka niewydolność serca – IV stopień wg NYHA;
- niestabilna choroba wieńcowa;
- zagrażająca życiu komorowe zaburzenia rytmu serca;
- serce płucne.

Z uwagi na za małe doświadczenie kliniczne, preparatu nie należy stosować w przypadku:

- nefropatii, leczonej za pomocą steroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków immunomodulujących i (lub) cytotoksycznych;
- dializoterapii;
- pierwotnej choroby wątroby lub niewydolności wątroby;
- nie leczonej zdekompensowanej niewydolności serca;
- u dzieci.

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, ze wstrząsem zagrażającym życiu włącznie. 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. W razie konieczności przeprowadzenia dializy lub hemofiltracji lub w razie konieczności aferezy LDL, pacjentowi należy zmienić lek na inny, nie należący do grupy inhibitorów ACE lub też zastosować inne błony dializacyjne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Obrzęk naczynioruchowy może obejmować język, głośnię lub krtań. W leczeniu doraźnym obrzęku naczynioruchowego, stanowiącego zagrożenie dla życia pacjenta, konieczne jest natychmiastowe podanie epinefryny (0,3 mg lub 0,5 mg podskórnie lub 0,1 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym) oraz monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia krwi. Dodatkowo należy podać glikokortykosteroidy. Następnie zaleca się podać leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptora H₂ dożylnie. Oprócz podania epinefryny, jeśli u pacjenta stwierdzony jest niedobór inaktywatora C₁, należy podać również inaktywator C₁.

Zaleca się hospitalizację pacjenta przez co najmniej 12 do 24 godzin, a wypisanie ze szpitala powinno mieć miejsce po ustąpieniu wszystkich objawów.

W poniższych przypadkach produkt leczniczy może być stosowany jedynie po bardzo krytycznej ocenie korzyści względem ryzyka oraz zapewnieniu regularnych kontroli objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych:

- kliniczne istotne zaburzenie elektrolitowe;
- zaburzenia immunologiczne lub kolagenozy (np. toczeń trzewny układowy, sklerodermia);
- jednoczesne układowe leczenie za pomocą leków, które obniżają odporność organizmu (np. kortykosteroidy, cytostatyki, antymetabolity) lub stosowanie allopurynolu, prokainamidu lub litu.

U pacjentów z podwyższoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron istnieje ryzyko gwałtownego spadku ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek w wyniku zahamowania konwertazy angiotensyny. Jeśli w takich przypadkach ramipryl stosowany jest po raz pierwszy lub zwiększana jest jego dawka, aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi należy je odpowiednio długo kontrolować.

Można spodziewać się zwiększonej aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron u pacjentów:

- wcześniej leczonych diuretykami;
- z niedoborami soli lub płynów;
- z ciężkim nadciśnieniem;
- z niewydolnością serca, szczególnie po zawale mięśnia sercowego;
- z zaburzoną czynnością lewej komory (np. wada zastawki aortalnej lub mitralnej, z kardiomiopatią przerostową);
- z hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnic nerkowych (może okazać się skuteczne odstawienie wcześniej stosowanych leków diuretycznych).

Na początku terapii należy również szczególnie uważnie kontrolować następujących pacjentów:

- w podeszłym wieku (>65. roku życia);
- u których gwałtowny spadek ciśnienia krwi powoduje szczególnie duże ryzyko (np. pacjenci ze zwężeniem tętnic wieńcowych lub zwężeniem naczyń mózgowych).

Ocena czynności nerek

Przed zastosowaniem ramiprylu należy ocenić czynność nerek u pacjenta. Zaleca się monitorowanie czynności nerek, szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się częste kontrole stężenia potasu w surowicy.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej lub częstości podawania ramiprylu; należy systematycznie kontrolować czynność nerek. U większości pacjentów czynność nerek nie ulega zmianie. Większe ryzyko zaburzenia czynności nerek istnieje u pacjentów z niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca, obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, a także u pacjentów po przeszczepie nerki. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym bez cech jawnej niewydolności nerek może dojść do niewielkiego i zazwyczaj przemijającego wzrostu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy. Jest to bardziej prawdopodobne wtedy, gdy Mitrip jest podawany razem z lekiem moczopędnym. W takich sytuacjach może być konieczne zmniejszenie dawki ramiprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego.

Niedociśnienie objawowe

Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących Mitrip prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii objawowej jest większe w przypadku zaburzeń równowagi wodno–elektrolitowej spowodowanej np.: stosowaniem leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, biegunkami lub wymiotami. W takich przypadkach należy często kontrolować wartości ciśnienia tętniczego krwi na początku stosowania leku i po każdej zmianie dawki ramiprylu i (lub) leku moczopędnego.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć poziomo z uniesionymi nogami i w razie konieczności podać we wlewie dożylnym 0,9 % roztwór chlorku sodu. W przypadku wystąpienia bradykardii może być konieczne podanie atropiny. Jeśli hipotonia przemija po zwiększeniu objętości krwi krążącej i wyrównaniu zaburzeń wodno–elektrolitowych, nie ma konieczności odstawienia ramiprylu.

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt leczniczy Mitrip.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym środkami powodującymi hipotensję ramipryl może hamować wytwarzanie angiotensyny II po kompensacyjnym wzroście aktywności reniny we krwi. Hipotonię należy leczyć i zapobiegać jej wystąpieniu zwiększając objętość krwi krążącej.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

Ze względu na obecność czerwieni koszenilowej (E 124) w produkcie leczniczym Mitrip, 5 mg, tabletki, może on powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu lub innych inhibitorów konwertazy angiotensyny może dojść do wystąpienia następujących interakcji:

- sole potasu, diuretyki oszczędzające potas (np. amilorid, triamteren, spironolakton): nasilony wzrost stężenia potasu w surowicy krwi. Jeżeli konieczne jest stosowanie tych leków jednocześnie, wskazane jest regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy;
- leki przeciwnadciśnieniowe (szczególnie leki moczopędne) i inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne): nasilenie spadku ciśnienia wywołanego przez preparat (podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych wskazane jest przeprowadzenie regularnych kontroli stężenia potasu w surowicy);
- leki nasenne, narkotyczne i znieczulające: nasilony spadek ciśnienia krwi (należy poinformować anestezjologa przed rozpoczęciem znieczulenia o stosowaniu ramiprylu przez pacjenta);
- sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym (np. epinefryna): możliwe osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu (zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego krwi);

- allopurynol, prokainamid, cytostatyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie oraz inne leki, mogące wpływać na obraz krwi: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych, szczególnie leukopenii, czyli zmniejszenie liczby białych krwinek;
- lit: zwiększenie stężenia litu we krwi i w konsekwencji nasilenie kardio- i neurotoksycznego działania litu (zaleca się regularną kontrolę stężenia litu we krwi);
- doustne leki przeciwcukrzycowe (np. pochodne sulfonilomocznika, biguanidy), insulina: w wyniku możliwego zmniejszenia oporności na insulinę, nasilenie spadku stężenia cukru we krwi na skutek zastosowania ramiprylu z możliwością wystąpienia hipoglikemii (na początku leczenia zaleca się szczególnie regularne kontrole stężenia glukozy);
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe (indometacyna, kwas acetylosalicylowy): możliwe osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego, możliwy wzrost ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz możliwe zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- heparyna: możliwe zwiększenie stężenia potasu we krwi;
- sól kuchenna: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenie korzystnego działania preparatu na niewydolność serca;
- nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz nasilenie działania alkoholu.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu leczniczego Mitrip nie należy podawać kobietom w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać, czy nie są w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące preparat powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Jeżeli w czasie leczenia okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy odstawić lek i zmienić sposób leczenia. Nie należy stosować ramiprylu w okresie ciąży, zwłaszcza w III trymestrze. Nie wykazano, aby przyjmowanie ramiprylu w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z zagrożeniem płodu, jednak inhibitory konwertazy angiotensyny podawane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia rozwoju i zgony płodów lub noworodków. Stosowanie leków z tej grupy było związane z występowaniem u płodów lub u noworodków hipotonii, niewydolności nerek, hiperkaliemii i (lub) hipoplazji kości czaszki. Występujące u matki małowodzie, będące prawdopodobnie objawem osłabienia czynności nerek u płodu, może powodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i niedorozwój płuc.

Ramiprylu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeżeli stosowanie leku jest niezbędne, pacjentka powinna zaprzestać karmienia piersią.

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

Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu w ciągu kilkunastu godzin od przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Mitrip lub jej zwiększenia. Zbyt duże obniżenie ciśnienia tętniczego, występujące niekiedy po podaniu preparatu Mitrip, zwłaszcza w początkowym okresie jego stosowania i podczas zamiany innych leków na ramipryl, może upośledzać zdolność koncentracji i zmniejszać szybkość reakcji, a tym samym niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Mitrip były zwykle łagodne i przemijające i nie było konieczności przerwania leczenia. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należą: ogólne osłabienie, nadmierny spadek ciśnienia krwi, kaszel, zawroty głowy i nawracające zakażenia układu oddechowego.

Zaburzenia naczyniowe

Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Mitrip lub po jej zwiększeniu może wystąpić objawowe niedociśnienie z zawrotami głowy, osłabieniem i nudnościami, zaburzeniami

koncentracji, poceniem się czy zaburzeniem widzenia. Objawy takie obserwowano rzadko, ale mogą one wystąpić u pacjentów z dużą utratą wody i elektrolitów, w tym u stosujących leki moczopędne, dializowanych oraz u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca. Rzadko obserwowano omdlenia.

Zaburzenia serca

U pacjentów z grup wysokiego ryzyka możliwe jest wystąpienie zawału serca lub incydentu sercowo-naczyniowego (udar niedokrwienne mózgu), prawdopodobnie w następstwie ciężkiego spadku ciśnienia krwi, zaostrzenie choroby wieńcowej, przemijające napady niedokrwienne. Mogą wystąpić ponadto: bóle w klatce piersiowej, kołatania serca, zaburzenia rytmu i napady dusznicy bolesnej oraz zaburzenia przepływu krwi wynikające ze zwężenia światła naczyń krwionośnych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Leczenie produktem leczniczym Mitrip może spowodować pogorszenie czynności nerek w pojedynczych przypadkach, aż do ostrej niewydolności nerek. Rzadko obserwowano białkomocz, częściowo związany z przemijającym pogorszeniem czynności nerek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia produktem leczniczym Mitrip mogą czasami występować objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: suchość w ustach, podrażnienie lub stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia trawienia, zaparcia, biegunka, nudności i wymioty, bóle brzucha (podobnie jak w zapaleniu żołądka), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (niekiedy z równoczesnym zwiększeniem aktywności enzymów trzustkowych), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny w surowicy, żółtaczka spowodowana zaburzeniem wydzielania barwników żółciowych (żółtaczka cholestatyczna) ostre, zapalenie wątroby mogące prowadzić do niewydolności wątroby. W przypadku pojawienia się żółtaczki lub znacznego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie preparatem, a pacjent powinien być monitorowany.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko opisywano występowanie zapalenia trzustki; w pojedynczych przypadkach były zakończone zgonem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, ze świądem, wysypką, skróceniem oddechu, a czasami także gorączką; ustępują one jednak zazwyczaj samoistnie po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Mitrip.

Podczas leczenia preparatem Mitrip mogą wystąpić następujące reakcje dotyczące skóry lub błon śluzowych: zaczerwienienie skóry z uczuciem pieczenia, zapalenie spojówek, świąd, pokrzywka, inne zmiany na skórze lub błonach śluzowych (wysypka plamkowo-grudkowa lub liszajowata umiejscowiona na skórze lub błonach śluzowych, rumień wielopostaciowy), nasilone wypadanie włosów, ujawnienie lub nasilenie objawu Raynauda. W pojedynczych przypadkach opisywano również występowanie wysypki złuszczonej lub pęcherzowej na skórze lub błonach śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka), nadwrażliwości skóry na światło oraz złuszczenie paznokci. Możliwe jest wystąpienie zapalenia naczyń, bólów mięśni i stawów, gorączki, eozynofilii i (lub) zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Podczas przyjmowania inhibitorów ACE reakcje na jady owadów, mogą być silniej wyrażone. Mogą nawet wystąpić reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne po użądleniu przez owady. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorami ACE, w tym także produktem leczniczym Mitrip.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Może wystąpić suchy, drażniący kaszel. Prawdopodobnie, również na skutek zahamowania aktywności ACE, mogą wystąpić takie objawy jak: nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli (szczególnie u pacjentów, u których wystąpił drażniący kaszel).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszeniu mogą ulec następujące parametry: stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczba krwinek białych i płytek krwi. Może wystąpić zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub leczonych wcześniej lekiem moczopędnym. Może nasilić się występujący wcześniej białkomocz. Stężenie sodu w surowicy może się zmniejszyć. Rzadko może rozwinąć się niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, eozynofilia, szczególnie u osób niewydolnością nerek, kolagenozą lub też jednocześnie przyjmujących allopurynol, prokainamid lub inne leki obniżające odporność. W pojedynczych przypadkach może dojść do rozwoju agranulocytozy czy pancytopenii. W pojedynczych przypadkach obserwowano wzrost miana ANA.

Z uwagi na fakt, iż podawanie produktu leczniczego Mitrip prowadzi do obniżenia wydzielania aldosteronu, może dojść do zwiększenia stężenia potasu w surowicy; należy w związku z tym unikać jednoczesnego stosowania z ramiprylem leków moczopędnych oszczędzających potas (spironolaktonu, amiloridu, triamterenu) lub leków uzupełniających potas.

Rzadko może wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych. Rzadko donoszono o rozwoju hemolizy, niedokrwistości hemolitycznej, również w związku z niedoborem G-6-PDH.

Inne działania niepożądane

Zaburzenia równowagi, bóle głowy, uczucie zmęczenia, nadmierna senność, splątanie, nadmierna pobudliwość nerwowa, pobudliwość ruchowa, drżenia, zaburzenia snu, zaburzenia świadomości, utrata łaknienia, obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia czucia (parestezje), zaburzenia smaku, zmniejszenie odczuwania smaku, a czasem utrata smaku, kurcze mięśniowe oraz zaburzenia wzrodu i zmniejszenie libido.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania należy się spodziewać długotrwałego, nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi, mogące w rzadkich przypadkach prowadzić do utraty przytomności. Objawem przedawkowania mogą również być: bradykardia, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek.

Leczenie

Zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku oraz od rodzaju i ciężkości objawów. W ciągu 0,5 godziny po zatruciu: płukanie żołądka ze środkami adsorbującymi i siarczanem sodu. Monitorowanie i podtrzymywanie czynności życiowych. Może okazać się niezbędne podanie dożylnie 0,9 % roztworu chlorku sodu lub angiotensyny II.

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 działanie fibrynolityczne. U pacjentów z cukrzycą mogą odgrywać rolę także wpływ na klirens insuliny oraz trzustkowy przepływ krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego; maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1 godzinie. Maksymalne stężenie aktywnego metabolitu, ramiprylatu, występuje po 2–4 godzinach. Stężenie ramiprylatu w osoczu obniża się w sposób wielofazowy. Okres połowicznej eliminacji w fazie β po wielokrotnych dawkach wynosi 13–17 godzin dla dawki 5–10 mg i jest znacznie dłuższy dla mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta jest związana z występowaniem długiej, terminalnej fazy krzywej eliminacji, obserwowanej przy bardzo niskich stężeniach w osoczu. Okres półtrwania w fazie γ jest niezależny od dawki, co wskazuje na istnienie określonej pojemności wysycającej do wiązania ramiprylatu. Stężenia w osoczu po wielokrotnym podaniu jednorazowych, przeciętnych dawek dobowych osiągają stan stacjonarny około 4. dnia leczenia. Ramipryl jest metabolizowany prawie całkowicie, a metabolity są wydalane głównie przez nerki. Oprócz ramiprylatu stwierdzono też inne aktywne metabolity, takie jak ester dwuketopiperazyny, kwas dwuketopiperazynowy oraz koniugaty. Ramipryl wiąże się z białkami w 73%, a ramiprylat w 56%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksycznego wpływu na rozród u szczurów, królików i małp nie wykazały właściwości teratogennych ramiprylu. Produkt leczniczy nie wpływał na płodność samic i samców szczurów. Podawanie ramiprylu samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji w dawce dobowej 50 mg/kg mc. lub większej powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (rozstrzeń miedniczek nerkowych).

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/Al w tekturowym pudełku: 30 tabletek (1 blister po 30 szt.).

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska 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

2009.03.10