

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ammorro, 5 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Ammorro, 10 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ammorro, 5 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu i 1,5 mg indapamidu.

Ammorro, 10 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu i 1,5 mg indapamidu.

Substancje pomocnicza o znanym działaniu:

Ammorro, 5 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera 80,1 mg laktozy (w postaci 84,3 mg laktozy jednowodnej).

Ammorro, 10 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera 80,1 mg laktozy (w postaci 84,3 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Ammorro, 5 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde:
Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, w rozmiarze 0, z jasnożółtym korpusem i wieczkiem w kolorze czerwonym, zawierająca 2 tabletki. Długość kapsułki to około 21,7 mm. Jedna tabletki, zawierająca ramipryl, jest okrągła, obustronnie wypukła, w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletki, zawierająca indapamid, jest okrągła, obustronnie wypukła w kolorze białym lub żółtawo-białym, z oznakowaniem I po jednej stronie i bez oznakowania po drugiej stronie.

Ammorro, 10 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde:
Samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, bez oznaczeń, w rozmiarze 0, z jasnożółtym korpusem i wieczkiem w kolorze czerwono-brązowym, zawierająca 2 tabletki. Długość kapsułki to około 21,7 mm. Jedna tabletki, zawierająca ramipryl, jest okrągła, obustronnie wypukła, w jasnożółtym kolorze, bez żadnych oznaczeń; na powierzchni tabletki mogą występować białe i żółtawo-brązowe plamki. Druga tabletki, zawierająca indapamid, jest okrągła, obustronnie wypukła, w kolorze białym lub żółtawo-białym, z oznakowaniem I po jednej stronie i bez oznakowania po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ammorro jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą jednocześnie podawanego ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w osobnych produktach leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o podanej mocy, przyjmowana o tej samej porze dnia, najlepiej rano. Dobowa dawka nie powinna być większa niż jedna kapsułka.

Produkt Ammorro nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą leczenia na Ammorro pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek poszczególnych leków wchodzących w skład produktu złożonego, podawanych o tej samej porze.

Dawkę produktu leczniczego Ammorro należy ustalić na podstawie dawek leków wchodzących w skład tego produktu złożonego, stosowanych w momencie zmiany leczenia.

Jeśli potrzebna jest zmiana dawkowania, należy ją ustalić oddzielnie odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu złożonego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku możliwa jest zmiana na Ammorro po ustaleniu dawki poszczególnych składników i uwzględnieniu czynności nerek (patrz poniżej).

Ustalanie dawki ramiprylu powinno być bardziej stopniowe z powodu większego prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku i bardzo osłabionych. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy dostosować do wieku, masy ciała i płci. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Ammorro tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub jedynie nieznacznie zaburzona (ze względu na składnik indapamid, patrz szczegóły poniżej).

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/minutę) leczenie jest przeciwwskazane ze względu na zawartość indapamidu. Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 60 mL/minutę, można stosować wyłącznie Ammorro 5 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde po odpowiednim dostosowaniu dawki poszczególnych składników (ponieważ maksymalna dawka dobową ramiprylu w tych grupach pacjentów wynosi 5 mg). U tych pacjentów nie wolno stosować produktu Ammorro 10 mg + 1,5 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde. U pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 60 mL/minutę nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Ammorro jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zawartość składnika indapamid i nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, gdyż u takich pacjentów maksymalna zalecana dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Ammorro u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ammorro można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości i popijać wystarczającą ilością płynu.

Aby ułatwić połykanie, zaleca się, aby pacjent podczas połykania kapsułki lekko pochylił głowę do przodu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, ang. *Angiotensin Converting Enzyme*), lub inne sulfonamidy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Związane z ramiprylem

- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (wrodzony, idiopatyczny lub związany z przyjęciem inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II (AIIRA, ang. *angiotensin II receptor antagonist*).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem + walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5)
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnością hemodynamiczną.
- Stosowanie ramiprylu jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 mL/minutę/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Związane z indapamidem

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania poszczególnych składników tego preparatu złożonego odnoszą się również do produktu leczniczego Ammorro.

Ostrzeżenia dotyczące ramiprylu i indapamidu

Dobrze znana interakcja między inhibitorami ACE a lekami moczopędnymi na początku leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1)

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek w przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem ACE w przypadku istniejącego niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Przed zmianą leczenia na produkt Ammorro należy kontrolować stan pacjentów, stosując stabilne dawki poszczególnych składników przyjmowanych w tym samym czasie.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/minutę) oraz w przypadku znacznego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce leczenie produktem Ammorro jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- *Ramipryl w związku z czynnością nerek*
Czynność nerek należy oceniać przed leczeniem i w trakcie leczenia, a dawkowanie należy dostosowywać zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładna kontrola jest wymagana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.
- *Indapamid w związku z czynnością nerek*
Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie

kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/L, tj. 220 $\mu\text{mol/L}$ u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Stężenie potasu w surowicy

Zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w osoczu.

- *Ramipryl i stężenie potasu w osoczu - hiperkaliemia*
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii istnieje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w starszym wieku (≥ 70 lat), z niekontrolowaną cukrzycą oraz u pacjentów przyjmujących sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenia potasu w osoczu, a także u pacjentów w takich stanach jak odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna. Jeśli potrzebne jest stosowanie wyżej wymienionych leków, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).
- *Indapamid i stężenie potasu w osoczu*
Utrata potasu z hipokaliemią stanowi duże ryzyko związane ze stosowaniem leków moczopędnych tiazydowych i leków o podobnym działaniu. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy, głównie w kontekście ciężkiej hipokaliemii. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii ($<3,4$ mmol/L), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u pacjentów w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W takiej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność preparatów naporstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.
W grupie ryzyka znajdują się także pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak i bradykardia, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie do potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu *torsade de pointes*.
Częstsze kontrolowanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich przedstawionych powyżej sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia.
W przypadku stwierdzenia hipokaliemii konieczne jest uzupełnienie potasu. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Stężenie sodu w osoczu

Zaleca się regularną kontrolę stężenia sodu w surowicy. Należy to robić jeszcze częściej u pacjentów w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

- *Ramipryl i stężenie sodu w osoczu - hiponatremia*
U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania z wazopresyny (SIADH, ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone secretion*) z następczą hiponatremią. Zaleca się, aby u osób w starszym wieku i u innych pacjentów zagrożonych ryzykiem hiponatremii regularnie kontrolować stężenie sodu w surowicy.
- *Indapamid i stężenie sodu w osoczu*
Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Zmniejszenie stężenia sodu może być w początkowym okresie bezobjawowe, dlatego też konieczna jest jego regularna kontrola, częstsza u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Hiponatremia i zmniejszenie objętości krwi krążącej mogą być odpowiedzialne za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do

wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pojedynczych składników odnoszą się również do produktu leczniczego Ammorro.

Ostrzeżenia dotyczące ramiprylu

Ciąża

W czasie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli kontynuowanie terapii inhibitorem ACE/AIIRA nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE/lekami z grupy AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to konieczne, rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci zagrożeni szczególnym ryzykiem hipotonii

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron istnieje ryzyko nagłego silnego spadku ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania aktywności ACE, szczególnie w przypadku podania inhibitora ACE lub jednoczesnego podania leku moczopędnego po raz pierwszy lub w zwiększonej dawce.

Istotnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, z koniecznością nadzoru medycznego, w tym monitorowania ciśnienia tętniczego, należy spodziewać się na przykład u:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjentów z istotnym hemodynamicznie zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze stenozą zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i czynną drugą nerką
- pacjentów, u których istnieje lub może się rozwinąć niedobór płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami wywołującymi hipotonię.

Generalnie zaleca się, aby przed włączeniem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię lub niedobór soli (aczkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy starannie wyważyć biorąc pod uwagę ryzyko przeciążenia płynami).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko hipotonii, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (łącznie z ostrą niewydolnością nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnej blokady RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą kontrolą czynności nerek, stężeń elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

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

- *Przejęciowa lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego*

- *Pacjenci zagrożeni ryzykiem niedokrwienia serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotonii*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru lekarskiego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Leczenie chirurgiczne

Zaleca się, aby o ile to możliwe na dzień przed operacją przerwać leczenie inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wywoływać obrzęk naczynioruchowy, takie jak inhibitory mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. temsirolimus, ewerolimus, sirolimus); wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (NEP) (np. racekadotryl). Łączenie ramiprylu z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego produkt leczniczy Ammorro należy odstawić. Należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Pacjent może zostać wypisany do domu dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały bóle brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Reakcje anafilaktyczne podczas terapii odczulającej

W trakcie leczenia inhibitorami ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenia reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Przed terapią odczulającą należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu leczniczego Ammorro.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę oraz małopłytkowość i niedokrwistość, a także opisywano zahamowanie czynności szpiku. Zaleca się regularną kontrolę liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w pierwszym okresie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeń rumieniowaty lub twardzina układowa) lub leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w obrazie krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Ramipryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Kaszel

W czasie stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel indukowany inhibitorem ACE.

Ostrzeżenia dotyczące indapamidu

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, leki moczopędne działające podobnie do leków tiazydowych mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń elektrolitowych, encefalopatię wątrobową, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej należy natychmiast przerwać podawanie diuretyku.

Nadwrażliwość na światło:

Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Równowaga wodno-elektrolitowa:

(Patrz także ostrzeżenia dotyczące stężenia sodu i potasu w osoczu, zamieszczone powyżej w punkcie „Ostrzeżenia wspólne dla ramiprylu i indapamidu”).

- Stężenie magnezu w osoczu
Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i inne leki o podobnym działaniu, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).
- Stężenie wapnia w osoczu
Tiazydowe leki moczopędne i inne leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takim przypadku należy przerwać leczenie i wykonać badania oceniające czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi:

U pacjentów z cukrzycą, szczególnie u tych, u których współistnieje hipokaliemia, należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Kwas moczowy:

U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększania częstości napadów dny moczanowej.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból który zazwyczaj występuje w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest zaprzestanie przyjmowania leku tak szybko jak to możliwe. W przypadku niekontrolowanego ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczną pomoc lekarską lub chirurgiczną. Wystąpienie w przeszłości alergii na sulfonamidy lub penicylinę może być związane z ryzykiem wystąpienia rozwijającej się ostrej jaskry z zamkniętego kąta.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Ammorro zawiera laktozę i sól.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dobrze znana interakcja między inhibitorami ACE a lekami moczopędnymi na początku leczenia

Przed zmianą leczenia na produkt Ammorro należy kontrolować stan pacjentów, stosując stabilne dawki poszczególnych składników przyjmowanych w tym samym czasie.

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek w przypadku rozpoczęcia leczenia inhibitorem ACE w przypadku istniejącego niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

W przypadku nadciśnienia tętniczego, gdy wcześniejsze leczenie lekiem moczopędnym mogło spowodować niedobór sodu, konieczne jest:

- przerwanie podawania leku moczopędnego na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE, i w razie konieczności, wznowienie leczenia diuretykiem hipokaliemicznym;
- lub podanie inhibitora ACE w małych dawkach początkowych i stopniowe zwiększanie dawki.

W przypadku zastoinowej niewydolności serca należy rozpocząć leczenie od bardzo małej dawki inhibitora ACE, ewentualnie po zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanego diuretyku hipokaliemicznego.

W każdym przypadku należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorem ACE.

Przeciwwskazane połączenia (ze względu na składnik ramipryl)

Aliskiren

Jednoczesne stosowanie ramiprylu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ mL/minutę}/1,73 \text{ m}^2$) (patrz punkt 4.3).

Sakubitryl + walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem + walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ takie połączenie zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenie ramiprylem można rozpocząć dopiero po 36 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu + walsartanu. Leczenie sakubitrylem + walsartanem można rozpocząć nie wcześniej niż po 36 godzinach od ostatniej dawki leku Ammorro.

Błony wysoce przepuszczalne

Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem błon o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie innej błony dializacyjnej lub leku hipotensyjnego z innej klasy terapeutycznej.

Interakcje wspólne dla ramiprylu i indapamidu

Lit

Wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, a zatem toksyczność litu może być zwiększona.

Następuje zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalenie litu z moczem). Nie zaleca się stosowania ramiprylu z indapamidem w skojarzeniu z litem. Jeśli jednak konieczne jest zastosowanie leków moczopędnych, należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i jeśli jest to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2 i kwas acetylosalicylowy (ASA)

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ammorro z NLPZ może pogorszyć czynność nerek, a działanie przeciwnadciśnieniowe może ulec osłabieniu.

- W związku z ramiprylem: należy spodziewać się osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i wzrostu stężenia potasu we krwi.

- W związku z indapamidem: możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu. Zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Na początku leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz dbać o nawodnienie pacjenta.

Leki przeciwnadciśnieniowe i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. inne leki moczopędne, azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, nadużycie alkoholu, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna, neuroleptyki) należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktem leczniczym Ammorro. Można oczekiwać zwiększonego ryzyka hipotonii.

Baklofen

Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu.

Należy nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Inne interakcje dotyczące ramiprylu

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim- w monoterapii i w skojarzeniu z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna): Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczne jest staranne kontrolowanie stężeń potasu w surowicy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Wazopresyjne sympatykomimetyki i inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoprenalina, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą wpływać na morfologię krwi: Większe prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe łącznie z insuliną: Mogą wystąpić reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolę stężeń glukozy we krwi.

Inhibitory mTOR lub wildagliptyna: U pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna) możliwe jest zwiększenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP): Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitorów NEP (jak racekadotryl) opisywano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje dotyczące indapamidu

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności:

Leki powodujące torsades de pointes, takie jak między innymi:

- grupa Ia leków przeciwarytmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- grupa III leków przeciwarytmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylium, bretylium),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:

- pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna),
 - pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
 - pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol),
 - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd),
- inne substancje: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscacyna, winkamina podawana *iv.*, metadon, astemizol, terfenadyna).

W tych przypadkach istnieje zwiększone ryzyko arytmii komorowych, szczególnie *torsade de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym).

Jeżeli jednoczesne zastosowanie tych leków jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

Jeśli występuje hipokaliemia, należy stosować leki nie powodujące ryzyka *torsade de pointes*.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę:

Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addycyjne).

Należy monitorować oraz korygować stężenie potasu w osoczu, zwłaszcza podczas równoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Zalecane jest stosowanie leków przeczyszczających nie pobudzających perystaltyki.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności:

Allopuryinol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Skojarzenia wymagające rozważenia:

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Racjonalne kojarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza w przypadku pacjentów z cukrzycą lub z niewydolnością nerek). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina

Zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej przez metforminę ze względu na możliwą czynnościową niewydolność nerek wskutek stosowania leków moczopędnych, zwłaszcza pętlowych. Nie stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy będzie większe niż 15 mg/L (135 µmol/L) u mężczyzn oraz 12 mg/L (110 µmol/L) u kobiet.

Środki kontrastowe zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka kontrastowego. Przed zastosowaniem takiego środka należy dobrze nawodnić pacjenta.

Wapń (sole wapnia)

Istnieje ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmiany stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawany ogólnoustrojowo)

Zmniejszone działanie hipotensyjne (retencja sodu i wody w wyniku działania kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Na podstawie danych dostępnych dla składników produktu leczniczego Ammorro lek ten nie jest zalecany do stosowania w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dotyczące ramiprylu

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

Epidemiologiczne dane na temat ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie terapii inhibitorem ACE nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to konieczne, rozpocząć leczenie innymi lekami.

Wiadomo, że ekspozycja na terapię inhibitorem ACE/antagonistą receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli od drugiego trymestru ciąży miała miejsce ekspozycja na inhibitor ACE, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czaszki i czynności nerek. Noworodki matek, które przyjmowały inhibitory ACE wymagają starannej obserwacji w kierunku hipotonii, oligurii i hiperkaliemii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczące indapamidu

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w okresie ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ammorro w okresie karmienia piersią.

Dotyczące ramiprylu

Ponieważ nie ma wystarczających danych na temat stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane są inne leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Dotyczące indapamidu

Istnieją niewystarczające informacje dotyczące przenikania indapamidu i (lub) metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka. Nie zaleca się stosowania indapamidu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ramiprylu i produktu złożonego na płodność u ludzi. Patrz punkt 5.3.

Dotyczące indapamidu

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały wpływu na płodność u samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre objawy niepożądane (np. objawy związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, jak zawroty głowy) mogą pogarszać zdolność koncentracji i reakcje pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia lub gdy dodawany jest inny lek przeciwnadciśnieniowy, stanowiąc tym samym pewne ryzyko w sytuacjach, w których takie zdolności mają znaczenie (np. w czasie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

W profilu bezpieczeństwa ramiprylu wymienić należy uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z indapamidem należą: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób ze skłonnością do alergii i reakcji astmatycznych oraz wysypki plamkowo-grudkowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Wymienione poniżej działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	eozynofilia	-
	Rzadko	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi	-
	Bardzo rzadko	-	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
	Częstość nieznana	niewydolność szpiku kostnego,	-

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
		pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi	hipokaliemia (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	anoreksja, zmniejszenie apetytu	hiponatremia (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	-	hipochloremia, hipomagnezemia
	Bardzo rzadko	-	hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	-
	Niezbyt często	obniżenie nastroju, zaburzenia snu, w tym senność, lęk, nerwowość, niepokój, zwł. ruchowy	-
	Rzadko	stan splątania	-
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	zaburzenia uwagi	-
	Często	zawroty głowy, ból głowy	-
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, utrata smaku, zaburzenia smaku	-
	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, uczucie zmęczenia, bóle głowy, parestezje
	Częstość nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno-przebiegowy napad niedokrwienno, pogorszenie sprawności psychomotorycznej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	omdlenie

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym nieostre widzenie	-
	Rzadko	zapalenie spojówek	-
	Częstość nieznana	-	krótkowzroczność, zamazane widzenie, zaburzenie widzenia, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	pogorszenie słuchu, szum w uszach	-
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	-
	Bardzo rzadko	-	Zaburzenia rytmu serca
	Częstość nieznana	-	zaburzenia <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie śmiertelne, patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Często	hipotonia, ortostatyczne spadki ciśnienia, omdlenie	-
	Niezbyt często	uderzenia gorąca	-
	Rzadko	zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	-
	Bardzo rzadko	-	hipotonia
	Częstość nieznana	objaw Raynauda	-
Zaburzenia układu oddechowego,	Często	suchy drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	-

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	skurecz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort brzucha, dyspepsja, nudności, wymioty, biegunka	-
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (wyjątkowo opisywane były przypadki śmiertelne podczas stosowania inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	wymioty
	Rzadko	zapalenie języka	nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	-	zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej	-
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny sprzężonej
	Rzadko	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątrobowych	-
	Bardzo rzadko	-	zaburzenia czynności wątroby
	Częstość nieznana	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem)	możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4), zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka plamisto-grudkowa	reakcje nadwrażliwości, wysypka plamisto-grudkowa
	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach obturacja dróg oddechowych	plamica

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
		spowodowana obrzękiem naczyńnioruchowym może prowadzić do zgonu; świąd skóry, zwiększona potliwość	
	Rzadko	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza	-
	Bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości na światło	obrzęk naczyńnioruchowy, pokrzywka, toksyczna rozplywna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Częstość nieznana	Toksyczna rozplywna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pemfigoid lub wysypka liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	możliwość nasilenia objawów współistniejącego ostrego, rozsianego tocznia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Często	skurcze mięśni, bóle mięśni	-
	Niezbyt często	bóle stawów	-
	Częstość nieznana	-	skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, łącznie z ostrą niewydolnością nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie obecnego wcześniej białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-
	Bardzo rzadko	-	niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	przejściowa impotencja, zmniejszenie libido	zaburzenia erekcji
	Rzadko	-	-
	Częstość nieznana	ginekomastia	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	-
	Niezbyt często	gorączka	-

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
	Rzadko	osłabienie	-
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	-	wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5), zwiększone stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4), zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (patrz punkt 4.4), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

Związane ze skojarzeniem ramiprylu i indapamidu

Analiza zdarzeń niepożądanych podczas stosowania skojarzenia ramiprylu i indapamidu

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej indapamidem SR i ramiprylem w obniżaniu ciśnienia tętniczego u chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia ramiprylem 5 mg lub 10 mg, lub indapamidem SR 1,5 mg, nie zapewniały odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, przeprowadzono prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie IV fazy z udziałem pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Leczenie skojarzone prowadzono przez 10 tygodni. Populację oceny bezpieczeństwa utworzyło 194 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu złożonego.

W trakcie badania zgłoszono ogółem 102 zdarzenia niepożądane (AE ang. *adverse event*), które wystąpiły w populacji oceny bezpieczeństwa bez względu na związek z badanym leczeniem.

W grupie 1. (ramipryl 5 mg) odnotowano 4 zdarzenia niepożądane u 1 pacjenta (1,1% z 89). W grupie 2. (ramipryl 10 mg) zgłoszono 5 zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów (3,5% z 83), zaś w grupie 3. (indapamid SR) zgłoszono 1 zdarzenie u 1 pacjenta (4,5% z 22). Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich ocenianych grupach (łącznie 194 pacjentów) wyniosła więc 10 zdarzeń niepożądanych na 5 pacjentów (2,6% z 194)).

Konkretne zdarzenia niepożądane to:

- Tachykardia, stanowiąca 1 zgłoszone AE (0,5% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia serca’
- Osłabienie i dyskomfort w klatce piersiowej, stanowiące po 1 zgłoszonym AE (0,5% pacjentów), razem 2 AE (1,0% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania’
- Reakcja nadwrażliwości, stanowiąca 1 zgłoszone AE (0,5% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia układu immunologicznego’
- Zawroty głowy, stanowiące 1 zgłoszone AE (0,5% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia układu nerwowego’
- Senność, stanowiąca 1 zgłoszone AE (0,5% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia psychiczne’
- Kaszel i ból gardła, stanowiące po 1 zgłoszonym AE (0,5% pacjentów), razem 2 AE (1,0% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia’
- Świąd skóry i wysypka, stanowiące po 1 zgłoszonym AE (0,5% pacjentów), razem 2 AE (1,0% pacjentów), w kategorii ‘zaburzenia skóry i tkanki podskórnej’.

Odsetki obliczano w następujący sposób: pacjenci ze zdarzeniem niepożądany / Grupa N (razem 194, [N=194=89+83+22] pacjentów).

Zgłaszane reakcje niepożądane dla produktu leczniczego Ammorro były zgodne z profilem reakcji niepożądanych dla ramiprylu i indapamidu stosowanych w monoterapii.

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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu leczniczego Ammorro u ludzi.

Objawy

Związane z ramiprylem

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierną wazodylatację (z wyraźną hipotonią, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Związane z indapamidem

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 27-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia indapamidem to przede wszystkim zaburzenia wodno-elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, skurcze, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

Pacjent musi być starannie obserwowany, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie obejmuje detoksykację (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) i wyrównywanie zaburzeń hemodynamicznych między innymi poprzez podawanie agonistów receptorów alfa-1adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE i diuretyki, kod ATC: C09BA05

Mechanizm działania

Dotyczące ramiprylu i indapamidu

Ramipryl i indapamid powodują addytywne działanie synergiczne obu składników w celu uzyskania działania przeciwnadciśnieniowego.

Dotyczące ramiprylu

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w substancję czynną o działaniu obkurczającym naczynia, angiotensynę II, a także rozkład substancji czynnej rozszerzającej naczynia, bradykininy. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u pacjentów z nadciśnieniem rasy czarnej (Afrokaraibów) (zwykle z nadciśnieniem niskoreninowym) niż u pacjentów innych ras.

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działania farmakodynamiczne

Dotyczące ramiprylu

Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Zasadniczo nie stwierdza się większych zmian nerkowego przepływu osocza ani filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego pojedynczej dawki leku ujawnia się w ciągu 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki obserwuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalny efekt działania przeciwnadciśnieniowego przy dłuższym leczeniu ramiprylem widoczny jest zwykle po 3-4 tygodniach. Wykazano, że przeciwnadciśnieniowe działanie leku utrzymuje się podczas terapii przewlekłej prowadzonej przez 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje efektu z odbicia w postaci szybkiego, nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Dotyczące indapamidu

Badania II i III fazy z zastosowaniem indapamidu w monoterapii wykazały jego działanie przeciwnadciśnieniowe trwające 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było średnio nasilone.

Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu są związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszaniem oporu naczyniowego i całkowitego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: triglicerydy, frakcję LDL cholesterolu oraz frakcję HDL cholesterolu; nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dotyczące ramiprylu i indapamidu

Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie IV fazy u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej indapamidem SR i ramiprylem w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, u których sam ramipryl 5 mg lub 10 mg, lub sam indapamid SR 1,5 mg, nie zapewniały odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Głównym punktem końcowym była średnia redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, ang. *systolic blood pressure*) po 10 tygodniach leczenia względem wartości SBP uzyskanej w ostatnim pomiarze przed włączeniem terapii skojarzonej ramiprylem i indapamidem SR. Dodatkowymi punktami końcowymi były: redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) po 10 tygodniach i po 6 tygodniach leczenia, redukcja SBP po 6 tygodniach, odsetek pacjentów osiągających dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego, liczba zdarzeń niepożądanych oraz ocena bezpieczeństwa. Co najmniej 1 dawkę produktu złożonego otrzymało w sumie 194 pacjentów. 190 pacjentów włączono do zmodyfikowanej

analizy zgodnej z zamiarem leczenia (mITT, ang. *modified intention-to-treat*). Po 10 tygodniach terapii skojarzonej stwierdzono istotne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni ramiprylem 5 mg (grupa 2.) lub ramiprylem 10 mg (grupa 3.), a następnie otrzymali dodatkowo indapamid SR 1,5 mg. Wartość SBP zmniejszyła się o -17,7 mmHg ($\pm 8,52$, $p < 0,0001$, $N = 89$) w grupie 2. i o -14,0 mmHg ($\pm 6,30$, $p < 0,0001$, $N = 81$) w grupie 3. w porównaniu z wartością wyjściową. Wartość SBP zmniejszyła się w sposób istotny, o -16,3 mmHg ($\pm 7,93$, $p < 0,0001$, $N = 190$), w całej populacji badania, bez względu na stosowane leczenie. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze na wizycie zakończenia badania (EoS, ang. *end of the study*) w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszyło się o -6,6 mmHg $\pm 7,38$ w grupie 2., o -6,4 mmHg $\pm 5,22$ w grupie 3. i o -6,6 mmHg $\pm 6,79$ w całej populacji badania. W grupie indapamidu SR nie oceniono istotności statystycznej, ponieważ liczba pacjentów w tej grupie była mniejsza niż 30.

Dotyczące ramiprylu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

W 2 dużych kontrolowanych badaniach z randomizacją [ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)] oceniono stosowanie inhibitora ACE w połączeniu z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było prowadzone u pacjentów z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej lub mózgowo-naczyniowej, lub z cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było prowadzone u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu takiego połączenia na nerkowe i/lub sercowo-naczyniowe punkty końcowe i śmiertelność, przy zwiększonym ryzyku hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) hipotonii w porównaniu z monoterapią. Biorąc pod uwagę podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te można odnieść również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

W związku z tym nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) zostało zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dołączania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) chorobą sercowo-naczyniową. Badanie zostało zakończone przed terminem z powodu zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych. Zarówno zgony sercowo-naczyniowe jak i udary mózgu były liczbowo częstsze w grupie aliskirenu niż w grupie placebo. Również zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane podlegające szczególnemu monitorowaniu (hiperkaliemia, hipotonia i zaburzenia czynności nerek) były zgłaszane częściej w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2)

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Ammorro u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Dotyczące ramiprylu

W kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją 244 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (73% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w wieku od 6-16 lat otrzymywało małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, dobraną na podstawie masy ciała tak, aby uzyskać stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadające następującym dawkom stosowanym u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl był nieskuteczny pod względem punktu końcowego obejmującego obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego, ale w najwyższej dawce obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Dawki ramiprylu średnia i wysoka powodowały istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Nie obserwowano takiego działania w 4-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z różnymi poziomami dawek, oceniającym odstawianie leku u 218 pacjentów w wieku od 6-16 lat (75% z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym), w którym to badaniu zarówno ciśnienie rozkurczowe jak i skurczowe wykazywały niewielki wzrost "z odbicia", ale bez istotnego statystycznie powrotu do wartości wyjściowych, przy wszystkich 3 badanych poziomach dawkowania [mała dawka (0,625 mg–2,5 mg), średnia dawka (2,5 mg–10 mg) lub duża dawka (5 mg–20 mg)] ramiprylu na podstawie masy ciała. W badanej populacji dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące ramiprylu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego: maksymalne stężenia ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu godziny. Na podstawie odzysku w moczu stopień wchłaniania określono na co najmniej 56%, przy czym obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie ma wpływu na wchłanianie. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Maksymalne osoczowe stężenia ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu, obserwuje się po 2-4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan równowagi dynamicznej ramiprylatu przy podawaniu typowych dawek ramiprylu raz na dobę uzyskuje się około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami osocza w około 73%, a ramiprylat w około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz do estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazynowego oraz glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Wydalanie metabolitów odbywa się głównie drogą nerkową.

Stężenia ramiprylatu w osoczu zmniejszają się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, nasycalnego wiązania z ACE i powolnej dysocjacji tego wiązania ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą eliminacji końcowej przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania stężeń ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg, natomiast był dłuższy dla mniejszych dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta zależy od wysycenia zdolności enzymu do wiązania z ramiprylatem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a nerkowy klirens ramiprylatu wykazuje proporcjonalną zależność z klirensem kreatyniny. To prowadzi do zwiększenia osoczowych stężeń ramiprylatu, które zmniejszają się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony z powodu zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych, a stężenia ramiprylu w osoczu u tych pacjentów są zwiększone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych chorych nie różnią się jednak od wartości obserwowanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Po pojedynczej doustnej dawce ramiprylu stężenia ramiprylu i jego metabolitu w mleku były niewykrywalne. Nie jest jednak znany wpływ dawek wielokrotnych. Leku Ammorro nie zaleca się podczas karmienia piersią.

Dotyczące indapamidu

Indapamid 1,5 mg jest dostarczany w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu dzięki systemowi macierzy, w której substancja czynna jest utrzymywana we wnętrzu kapsułki w rozproszeniu, co zapewnia powolne uwalnianie indapamidu.

Wchłanianie

Część indapamidu uwalnia się szybko i jest całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po ok. 12 godzinach. Wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach występujących w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Istnieją różnice indywidualne.

Dystrybucja

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny jest osiągnięty po 7 dniach. Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji.

Metabolizm

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek parametry farmakokinetyczne pozostają niezmiennione.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ammorro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dotyczące ramiprylu

Wykazano, że doustne podawanie ramiprylu nie wywołuje ostrej toksyczności u gryzoni i psów. Badania z długotrwałym doustnym podawaniem leku prowadzono na szczurach, psach i małpach. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężeń elektrolitów w osoczu i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp po podaniu dawek dobowych 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę bez objawów szkodliwego działania. U bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek. Badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych właściwości teratogennych. Nie stwierdzano zmniejszenia płodności ani u samców, ani u samic szczura. Podawanie ramiprylu samicom szczura w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa przy dawkach dobowych 50 mg/kg lub większych. Szerokie badania mutagenności z zastosowaniem kilku układów testowych nie dostarczyły żadnych dowodów na właściwości mutagenne lub genotoksyczne ramiprylu.

Dotyczące indapamidu

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego. Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały działania embriotoksycznego ani działania teratogenego. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
krospowidon typ B
hypromeloza
magnezu stearynian
sodu stearylofumaran
krzemionka hydrofobowa koloidalna
krzemionka koloidalna bezwodna
Żelaza tlenek żółty (E172)

Otoczka kapsułki:

żelatyna
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)
tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 lub 112 kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg + 1,5 mg: Pozwolenie nr:

10 mg + 1,5 mg: Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO