

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amrap, 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Amrap, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Amrap, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Amrap, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Amrap, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amrap, 2,5 mg + 5 mg: każda kapsułka zawiera 2,5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Amrap, 5 mg + 5 mg: każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Amrap, 10 mg + 5 mg: każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Amrap, 5 mg + 10 mg: każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Amrap, 10 mg + 10 mg: każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól

Amrap: Każda kapsułka zawiera 0,26 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Amrap, 2,5 mg + 5 mg: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; wieczko kapsułki: nieprzezroczyste, barwy bladnoróżowej; korpus kapsułki: nieprzezroczysty, barwy białej. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

Amrap, 5 mg + 5 mg: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; wieczko kapsułki: nieprzezroczyste, barwy różowej; korpus kapsułki: nieprzezroczysty, barwy białej. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

Amrap, 10 mg + 5 mg: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; wieczko kapsułki: nieprzezroczyste, barwy ciemnoróżowej; korpus kapsułki: nieprzezroczysty, barwy białej. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

Amrap, 5 mg + 10 mg: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; wieczko kapsułki: nieprzezroczyste, barwy czerwono-brunatnej; korpus kapsułki: nieprzezroczysty, barwy białej. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

Amrap, 10 mg + 10 mg: twarde, żelatynowe kapsułki, wielkość 1; wieczko kapsułki: nieprzezroczyste, barwy brunatnej; korpus kapsułki: nieprzezroczysty, barwy białej. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Amrap jest wskazany jako leczenie zastępcze w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w wyniku stosowania ramiprylu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Nie należy rozpoczynać leczenia nadciśnienia tętniczego od produktu Amrap. Dawka obydwu substancji czynnych powinna zostać ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta, w celu właściwej kontroli ciśnienia krwi.

Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę ramiprylu i amlodypiny i dopiero po dostosowaniu dawki każdej z substancji czynnych można zastosować produkt Amrap.

Zalecana dawka to jedna kapsułka na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi (10 mg+10 mg) w jednej kapsułce.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy osobno ustalać dawki ramiprylu i amlodypiny.

Ramipryl ulega dializie w niewielkim stopniu. Produkt leczniczy powinien być podany po kilku godzinach od zakończenia hemodializy.

Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu za pomocą dializy. Powinna być podawana ze szczególną ostrożnością u pacjentów poddawanych dializie.

Podczas stosowania produktu Amrap należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

W razie pogorszenia się czynności nerek, stosowanie produktu Amrap należy przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać osobno, w odpowiednio dostosowanych dawkach.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Dla amlodypiny, schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki amlodypiny oraz rozpocząć leczenie od możliwie najmniejszej dawki z zalecanego zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

##### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Amrap u dzieci nie zostały ustalone. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3. Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania u dzieci.

#### Sposób podawania

Amrap można przyjmować niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na wchłanianie ramiprylu i amlodypiny. Amrap należy przyjmować raz na dobę, o tej samej porze.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### Związane z ramiprylem

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amrap z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II)
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5)
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5)
- Znaczące obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Niedociśnienie lub niestabilny hemodynamicznie stan pacjenta.

#### Związane z amlodypiną

- Ciężkie niedociśnienie
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenozą aortalną dużego stopnia)
- Niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki moczopędne, ponieważ objętość wewnątrznaczyniowa i (lub) stężenie sodu w organizmie może ulec zmniejszeniu.

Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia.

#### Związane z ramiprylem

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Ciąża*

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

##### *Pacjenci szczególnie narażeni na wystąpienie niedociśnienia*

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ostry, znaczny spadek ciśnienia krwi i pogorszenie czynności nerek w wyniku hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor ACE lub jednocześnie podawany lek moczopędny stosowany jest po raz pierwszy lub podczas pierwszego zwiększenia dawki.

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

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca.
- z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napływu lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej).
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką.
- u których wystąpiła lub może wystąpić utrata płynów i elektrolitów (w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne).
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem.
- poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu lekami powodującymi niedociśnienie tętnicze.

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

- Przemijająca lub trwała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem mięśnia sercowego lub mózgu, w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego.

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

*Osoby w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

#### Zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości zaleca się zaprzestanie podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, dobę przed operacją.

#### Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

#### Obrzęk naczynioruchowy

Odnotowano obrzęk naczynioruchowy u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych i języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, takie jak: inhibitory mTOR [(ang. *mammalian target of rapamycin*, ssaczy cel rapamycynny), (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus)], wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (endopeptydazy obojętnej – NEP, takie jak racekadotryl).

Jednoczesne stosowanie ramiprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Należy odstawić ramipryl w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją, co najmniej przez 12 do 24 godzin i zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez takich objawów).

#### Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomo anafilaktycznych wywołanych jadem owadów, a także innymi alergenami, zwiększa się pod wpływem zahamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów: Hiperkaliemia*

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem odnotowano hiperkaliemię. Do osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci: z niewydolnością nerek, w wieku >70 lat, z niekontrolowaną cukrzycą, stosujący zamienniki soli kuchennej zawierające potas, przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas lub inne leki mogące zwiększać stężenie potasu w surowicy. Czynnikiem ryzyka są także stany, takie jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca oraz kwasica metaboliczna. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych produktów leczniczych jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów: Hiponatremia*

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u innych pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia hiponatremii zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w surowicy.

#### *Neutropenia i (lub) agranulocytoza*

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, a także trombocytopenię, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych zaleca się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) i u wszystkich pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### *Różnice etniczne*

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras. Podobnie, jak inne inhibitory ACE, ramipryl może obniżać ciśnienie tętnicze krwi mniej skutecznie u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Kaszel*

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

#### Związane z amlodypiną

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Niewydolność serca*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy zaczynać od możliwie najmniejszej dawki i zachowywać ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być stopniowe zwiększanie dawki i staranne obserwowanie pacjentów.

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia niewydolności nerek. Amlodypina nie podlega dializie.

### *Ostrzeżenie odnośnie substancji pomocniczych*

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, co oznacza zasadniczo, że jest „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Związane z ramiprylem

#### Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE wraz z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Amrap.

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą: hemodializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają one ryzyko ciężkich reakcji rzekomo anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

### Środki ostrożności

#### *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, 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).

*Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprim oraz produkt złożony zawierający trimetoprim z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna)*

Ze względu na możliwość hiperkaliemii wymagane jest ścisłe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

*Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)*

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2).

*Sympatykomimetyki oraz inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu*

Zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

*Trimetoprim oraz lek łączony zawierający trimetoprim z sulfametoksazolem*

Obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE i trimetoprim oraz trimetoprim w połączeniu z sulfametoksazolem.

*Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą wpływać na liczbę krwinek*

Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

#### *Sole litu*

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Konieczne jest monitorowanie stężenia litu we krwi.

#### *Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina*

Może wystąpić hipoglikemia. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy*

Należy uwzględnić możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

#### *Inhibitory mTOR lub wildagliptyna*

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

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosowania dawki takrolimusu.

#### *Inhibitory neprylizyny (NEP)*

Zgłaszano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE wraz z inhibitorami NEP, takimi jak racekadotryl (patrz punkt 4.4).

#### Związane z amlodypiną

##### *Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę*

#### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil, diltiazem) może prowadzić do zwiększenia, w tym znacznego, narażenia na amlodypinę, skutkującego zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Kliniczne znaczenie tych zmian w farmakokinetyce może być większe u osób w podeszłym wieku. W związku z tym zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną pacjentów i ewentualne dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego u pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną. Ścisła obserwacja pacjentów jest zalecana, gdy amlodypina podawana jest jednocześnie z klarytromycyną.

#### *Induktory CYP3A4*

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca *Hypericum perforatum*), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Podczas przyjmowania amlodypiny nie należy jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego, gdyż u niektórych pacjentów może to zwiększać biodostępność leku, prowadząc do silniejszego działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

#### *Dantrolen (we wlewie)*

U zwierząt, po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu, obserwowano zakończone zgonem migotanie komór i zapaść krążeniową, związane z hiperkaliemią. Z uwagi na ryzyko hiperkaliemii zaleca się

unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów ze skłonnością do hipertermii złośliwej i leczonych z powodu hipertermii złośliwej.

#### Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

#### *Takrolimus*

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

#### *Inhibitory kinazy mTOR*

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W trakcie jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na inhibitory mTOR.

#### *Cyklosporyna*

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników ani jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (zakres 0 - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

#### *Symwastatyna*

Jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie o 77% narażenia na symwastatynę, w porównaniu do narażenia na symwastatynę stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, maksymalna dawka dobową symwastatyny wynosi 20 mg.

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Na podstawie wpływu poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią:

Nie zaleca się stosowania produktu Amrap w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Nie zaleca się stosowania produktu Amrap w okresie karmienia piersią. Decyzję o tym, czy kontynuować i (lub) przerwać karmienie piersią lub kontynuować i (lub) przerwać leczenie produktem Amrap należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia amlodypiną dla matki.

### Ciąża

#### *Związane z ramiprylem*

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecane jest zastosowanie innego leczenia przeciwnadciśnieniowego, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać podawanie inhibitorów ACE i jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć inne leczenie.



Narażenie na inhibitory ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje szkodliwe działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego oceniającego czynność nerek i kości czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Związane z amlodypiną*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na płodność po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, jeśli nie można zastosować innego, bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba podstawowa wiąże się z większym zagrożeniem dla matki lub płodu.

#### Karmienie piersią

##### *Związane z ramiprylem*

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią.

#### *Związane z amlodypiną*

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzja o kontynuacji i (lub) rezygnacji z karmienia piersią lub kontynuacji i (lub) zaprzestaniu terapii amlodypiną, powinna być podejmowana po rozważeniu potencjalnych korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Amrap wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania, stanowiąc w ten sposób zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Takie działania niepożądane mają miejsce głównie na początku leczenia oraz po zmianie z innych produktów leczniczych. Zaleca się zachowanie ostrożności szczególnie na początku leczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu to: uporczywy, suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: udar mózgu, zawał serca, obrzęk naczyń ruchomy, hiperkaliemia, niewydolność nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w okresie leczenia amlodypiną, były: senność, zawroty głowy, bóle głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie twarzy, bóle brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następującej konwencji:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania ramiprylu i amlodypiny w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niezbyt często	eozynofilia	
	Rzadko	zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia i agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość	
	Bardzo rzadko		leukopenia, małopłytkowość
	Częstość nieznana	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Bardzo rzadko		reakcje alergiczne
	Częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomo anafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwjadrowych	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Częstość nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		hiperglikemia
	Częstość nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Niezbyt często	obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	stan splątania	splątanie
	Częstość nieznana	zaburzenia uwagi	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	bóle głowy, zawroty głowy	senność, ból głowy, zawroty głowy, (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, osłabienie czucia smaku, zaburzenia smaku	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezje

	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	zaburzenia pozapiramidowe
<b>Zaburzenia oka</b>	Często		zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	zapalenie spojówek	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Niezbyt często		szumy uszne
	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne	
<b>Zaburzenia serca</b>	Często		kołatanie serca
	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko		zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	nagle zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	nagle zaczerwienienie twarzy	niedociśnienie
	Rzadko	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		zapalenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	objaw Raynauda	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	nieproduktywny, drażniący kaszel; zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	duszność
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy, obrzęk błony śluzowej nosa	kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	ból brzucha, nudności, niestrawność, zaburzenia rytmu wypróżniania (w tym biegunka i zaparcie)

	Niezbyt często	zapalenie trzustki (u pacjentów leczonych inhibitorami ACE wyjątkowo rzadko odnotowano przypadki zgonu z tego powodu), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
	Częstość nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Częstość nieznana	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	
	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy; niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierne pocenie	łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, wykwit, pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	nadwrażliwość na światło	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk

			Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznaną	toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, łysienie	toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łąącznej</b>	Często	kurcze mięśni, bóle mięśni	obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	bóle stawów	ból stawów, ból mięśni, ból pleców
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu
<b>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</b>	Niezbyt często	przemijająca impotencja, zmniejszenie libido	impotencja, ginekomastia
	Częstość nieznaną	ginekomastia	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często		obrzęk
	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	gorączka	ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	osłabienie	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Niezbyt często		zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

\*W większości przypadków odpowiadające cholestazie.

#### 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Związane z ramiprylem

### *Objawy*

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek.

### *Leczenie*

Pacjenta należy uważnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Do zalecanych metod należy wstępne odtrucie (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz postępowanie w celu zachowania równowagi hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

### Związane z amlodypiną

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest niewielkie.

### *Objawy*

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólnoustrojowe, prowadzące do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonych zgonem.

### *Leczenie*

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga intensywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym regularnego monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu.

Pomocne w przywróceniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego krwi, mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może skutecznie zadziałać, znosząc hamujący wpływ amlodypiny na kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny. Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie mało skuteczna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych  
kod ATC: C09BB07.

### Związane z ramiprylem

#### Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do czynnej substancji kurczącej naczynia krwionośne - angiotensyny II, a także katalizuje rozpad bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszona synteza angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Na ogół nie ma istotnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle po 3 do 6 godzinach od zastosowania produktu. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalny efekt obniżenia ciśnienia w wyniku długotrwałego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długotrwałego, trwającego 2 lata. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego

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

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania każdego z pierwotnych punktów końcowych (zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i udar mózgu) ocenianych pojedynczo, jak i łącznie jako pierwotny złożony punkt końcowy badania.

Tabela 1. Badanie HOPE: Główny wyniki				
	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	wartość współczynnika p
Wszyscy pacjenci	N=4,645	N=4,652		
Pierwotne złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar mózgu	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe:				
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowaną subanalizę badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia ramiprylu w dawce 10 mg do stosowanego schematu leczenia, w porównaniu do placebo u 3577 pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (bez górnego limitu wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym, sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

W pierwotnej analizie stwierdzono, że u 117 (6,5%) uczestników przyjmujących ramipryl i 149 (8,4%) przyjmujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada względnej redukcji ryzyka (RRR) wynoszącej 24%; 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

### Dzieci i młodzież

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu, z udziałem 244 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym (73% z pierwotnym nadciśnieniem), podawano małe dawki, średnie dawki lub duże dawki ramiprylu w celu osiągnięcia stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadającego dawkom dla pacjentów dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg na podstawie masy ciała.

Po upływie 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem.

Takiego działania leku nie stwierdzano w trwającym 4 tygodnie badaniu ze zwiększaniem dawki, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym odstawiano lek, u 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z pierwotnym nadciśnieniem), w którym rozkurczowe i skurczowe wartości ciśnienia tętniczego wykazywały umiarkowany efekt „z odbicia”, jednak bez istotnego statystycznie powrotu do wartości początkowych, w przypadku wszystkich badanych poziomów dawkowania, po małej dawce (0,625 mg do 2,5 mg), po średniej dawce (2,5 mg do 10 mg) lub po dużej dawce (5 mg do 20 mg) ramiprylu w przeliczeniu na masę ciała. Ramipryl nie wykazywał liniowej zależności odpowiedzi od dawki w badanej populacji dzieci i młodzieży.



## Związane z amlodypiną

### Mechanizm działania

Amlodypina hamuje napływ jonów wapnia; należy do grupy dihydropirydyn (antagonista wolnych kanałów wapniowych lub tzw. „antagonista jonów wapnia”). Hamuje przez błonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie oporu w naczyniach obwodowych.

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

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

### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

W obserwacyjnym, długookresowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u chorych z niewydolnością serca w klasie III i IV wg NYHA bez obiektywnych cech świadczących o niedokrwienym podłożu choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów napatnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność sercowo-naczyniową. W tej samej populacji stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym zgłaszaniem obrzęku płuc.

### Leczenie mające na celu zapobieganie zawałowi serca (badanie ALLHAT)

Randomizowane badanie ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) z podwójnie ślepą próbą, dotyczące zachorowalności i śmiertelności zostało przeprowadzone w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym - chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono losowo łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych, których obserwowano średnio przez okres 4,9 lat. Pacjenci byli obciążeni przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, w tym: przebyty zawał serca lub udar mózgu (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane zmiany miażdżycowe (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%) lub przerost lewej komory stwierdzony na podstawie elektrokardiogramu lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Jako pierwotny punkt końcowy rozpatrywano łącznie zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem występowania głównego punktu końcowego między terapią opartą na amlodypinie, a terapią opartą na chlortalidonie: ryzyko względne (RR) wynosiło 0,98; 95% przedział ufności (CI) [0,90-1,07], p=0,65. Spośród dodatkowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (składnik złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny, w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52], p<0,001). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między terapią opartą na amlodypinie, a terapią opartą na chlortalidonie w zakresie śmiertelności całkowitej, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

### Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i powyżej)

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że amlodypina w obu dawkach obniża skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie bardziej niż placebo. Różnica między tymi dwiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również, jaki jest wpływ leczenia amlodypiną u dzieci w aspekcie zmniejszania zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej po osiągnięciu dorosłości.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Amrap we wszystkich grupach wiekowych u dzieci i młodzieży w wymienionym wskazaniu (patrz punkt 4.2 *Dzieci i młodzież*).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Związane z ramiprylem

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym ramipryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i w ciągu 1 godziny osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej w moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi, co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2-4 godzin po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę, występuje po około czterech dniach leczenia.

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).*

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Stąd też zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu, obniża 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 spowalnia się na skutek obniżonej aktywności esteraz wątrobowych, co powoduje zwiększenie stężenia ramiprylu w osoczu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w tej grupy pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Karmienie piersią*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 10 mg ramiprylu nie jest on wykrywalny w mleku kobiecym. Wpływ wielokrotnego podawania nie jest jednak znany.

#### *Dzieci i młodzież*

Profil farmakokinetyczny ramiprylu został zbadany w grupie 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, z masą ciała  $\geq 10$  kg. Po podaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenie ramiprylatu było obserwowane w ciągu 2-3 godzin po podaniu. Klirens ramiprylatu wykazywał istotną korelację z logarytmem masy ciała ( $p < 0,01$ ) jak również z dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej grupie dawek. Osiągnięto podobny poziom narażenia na lek po podaniu dawki 0,05 mg/kg mc. u dzieci, w porównaniu z osobami dorosłymi leczonymi ramiprylem w dawce 5 mg.

Podanie dawki 0,2 mg/kg mc. u dzieci doprowadziło do uzyskania większego narażenia na lek w porównaniu z maksymalną zalecaną dawką 10 mg u dorosłych na dobę.

#### Związane z amlodypiną

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

Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

#### *Metabolizm i (lub) eliminacja*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Związane z ramiprylem

Stwierdzono, że u psów i gryzoni ramipryl podawany doustnie jest pozbawiony toksyczności ostrej. Badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustnie lek, wykazały u wszystkich trzech gatunków zmiany stężeń elektrolitów w osoczu i zmiany w morfologii krwi. U psów i małp dla dawki wynoszącej od 250 mg/kg mc. na dobę, stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały odpowiednio dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg mc. na dobę, bez szkodliwych efektów. Badania nad toksycznością reprodukcyjną u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych teratogennych właściwości leku.

Produkt nie wpływał szkodliwie na płodność ani samców ani samic szczurów.

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

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

Nieodwracalne uszkodzenia nerek były obserwowane u bardzo młodych szczurów, którym podawano jednorazowo ramipryl.

### Związane z amlodypiną

#### *Toksyczność reprodukcyjna*

Badania dotyczące reprodukcji u szczurów i myszy wykazały, że stosowanie dawek około 50 krotnie większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., powodowało opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu porodu i zmniejszenie przeżywalności potomstwa.

#### *Zaburzenia płodności*

Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę (przez 64 dni przed kopulacją w przypadku samców i przez 14 dni przed kopulacją w przypadku samic) w dawkach wynoszących do 10 mg/kg mc./dobę (dawki do 8 krotnie większe\* od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m<sup>2</sup>).

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

#### *Działanie rakotwórcze i mutagenne*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę przez okres 2 lat, przy stężeniach odpowiadających dawkom dobowym 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie uzyskano dowodów na działanie rakotwórcze. Największa dawka (w przypadku myszy zbliżona do maksymalnej, a w przypadku szczurów 2 krotnie\* większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg w mg/m<sup>2</sup>) podawana myszom była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki, natomiast u szczurów były to dawki większe od maksymalnych. Badania mutagenności nie wykazały żadnego wpływu działania leku na poziomie genów oraz na poziomie chromosomów.

\*Biorąc pod uwagę pacjenta o masie ciała 50 kg

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki:

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

#### Amrap, 2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 10 mg:

##### Otoczka kapsułki, wieczko

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

#### Amrap, 10 mg + 10 mg:

##### Otoczka kapsułki, wieczko

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Amrap, 2,5 mg + 5 mg: 2 lata

Amrap, 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 10 mg; 10 mg + 10 mg: 30 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowanie zawiera: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 kapsułek, twardych.

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**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00 – 203 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amrap 2,5 mg + 5 mg: 22122

Amrap 5 mg + 5 mg: 22123

Amrap 10 mg + 5 mg: 22124

Amrap 5 mg + 10 mg: 22125

Amrap 10 mg + 10 mg: 22126

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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