

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sumilar Duo, 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Sumilar Duo, 5 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Sumilar Duo, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Sumilar Duo, 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki 5 mg + 5 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci 6,95 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,048 mg czerwieni Allura AC (E 129) i mniej niż 23 mg sodu.

Kapsułki 5 mg + 10 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci 13,9 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,25 mg azorubiny (E 122) i mniej niż 23 mg sodu.

Kapsułki 10 mg + 5 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci 6,95 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,038 mg czerwieni Allura AC (E 129) i mniej niż 23 mg sodu.

Kapsułki 10 mg + 10 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci 13,9 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,64 mg azorubiny (E 122) i mniej niż 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułki 5 mg + 5 mg

Nieoznakowane kapsułki żelatynowe twarde typu Coni-Snap (wielkość 3) z nieprzezroczystym, purpurowo-fioletowym korpusem i wieczkiem, wypełnione białym lub prawie białym, bezwonny lub prawie bezwonny granulatem wolnym od mechanicznych zanieczyszczeń.

Kapsułki 5 mg + 10 mg

Nieoznakowane kapsułki żelatynowe twarde typu Coni-Snap (wielkość 0) z nieprzezroczystym, w kolorze cielistym korpusem i nieprzezroczystym, ciemnoczerwonym wieczkiem, wypełnione białym lub prawie białym, bezwonny lub prawie bezwonny granulatem wolnym od

mechanicznych zanieczyszczeń.

Kapsułki 10 mg + 5 mg

Nieoznakowane kapsułki żelatynowe twarde typu Coni-Snap (wielkość 0) z nieprzezroczystym, w kolorze cielistym korpusem i purpurowo-fioletowym wieczkiem, wypełnione białym lub prawie białym, bezwonnym lub prawie bezwonnym granulem wolnym od mechanicznych zanieczyszczeń.

Kapsułki 10 mg + 10 mg

Nieoznakowane kapsułki żelatynowe twarde typu Coni-Snap (wielkość 0) z nieprzezroczystym, ciemnoczerwonym korpusem i wieczkiem, wypełnione białym lub prawie białym, bezwonnym lub prawie bezwonnym granulem wolnym od mechanicznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Sumilar Duo wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano właściwą kontrolę ciśnienia stosując każdą z substancji czynnych w tych samych mocach, co w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Sumilar Duo jest wskazany u pacjentów, u których uzyskano właściwą kontrolę ciśnienia stosując osobno każdą z substancji czynnych w tych samych mocach, co w produkcie złożonym.

Zalecana dawką dobową jest jedna kapsułka o danej mocy.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do leczenia początkowego.

Jeśli zmiana dawki jest konieczna, należy dostosowywać dawki poszczególnych substancji czynnych, a po ich ustaleniu możliwa jest zmiana na produkt Sumilar Duo o odpowiedniej mocy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących leki moczopędne ze względu na możliwość niedoboru płynów i (lub) soli. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie *ramiprylem* można rozpoczynać wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg ramiprylu.

U pacjentów, u których podczas ustalania dawki ramiprylu 2,5 mg okazało się optymalną dawką podtrzymującą, zaleca się zastosowanie produktu leczniczego o mocy 2,5 mg + 2,5 mg.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja *amlodypiny* może być przedłużona. Nie ustalono dokładnego dawkowania amlodypiny, dlatego produkt leczniczy należy stosować u tych pacjentów ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej produktu złożonego dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy osobno ustalać dawki obu substancji czynnych (szczegółowe informacje znajdują się w odpowiednich ChPL dla produktów leczniczych zawierających amlodypinę i ramipryl).

Dawkę dobową *ramiprylu* dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować do

wartości klirensu kreatyniny.

- Jeśli klirens kreatyniny jest ≥ 60 ml/min, nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej, a maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi < 60 ml/min oraz w przypadku, gdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym poddawany jest hemodializie, stosowanie produktu Sumilar Duo zalecane jest jedynie u pacjentów, u których podczas ustalania dawki ramiprylu 2,5 mg lub 5 mg okazało się optymalną dawką podtrzymującą. U pacjentów hemodializowanych produkt leczniczy należy podać po kilku godzinach od zakończenia hemodializy.

Dostosowanie dawki *amlodypiny* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Amlodypina nie ulega dializie. Amlodypinę należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania produktu Sumilar Duo należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W razie pogorszenia się czynności nerek stosowanie produktu Sumilar Duo należy przerwać i podawać osobno jego substancje czynne w odpowiednio dostosowanych dawkach.

Osoby w podeszłym wieku

Dawki początkowe *ramiprylu* powinny być mniejsze, a dalsze zwiększanie dawki bardziej stopniowe ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu Sumilar Duo u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych.

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się zwykle zalecane dawki *amlodypiny*, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

nie zaleca się stosowania produktu Sumilar Duo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dostępne obecnie dane odnoszące się do *ramiprylu* przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można określić szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób stosowania

Produkt Sumilar Duo należy przyjmować doustnie codziennie raz na dobę o tej samej porze, niezależnie od posiłków. Kapsułek nie żuć ani nie rozgryzać. Kapsułkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. zwykłej wody). Kapsułki nie należy przyjmować z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania ramiprylu:

obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II);

- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5);
- pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);

istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy w jedynej czynnej nerce; drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);

niedociśnienie tętnicze lub niestabilność hemodynamiczna.

Jednoczesne stosowanie produktu Sumilar Duo z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.

Przeciwwskazania do stosowania amlodypiny:

- ciężkie niedociśnienie tętnicze
- wstrząs (w tym wstrząs serc pochodny)

- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Przeciwwskazania do stosowania produktu Sumilar Duo:

nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, na ramipryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z ramiprylem

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE/AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE/AIIRA i rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6), jeśli jest to wskazane.

Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego

- U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko znacznego nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i koniecznie zastosować nadzór medyczny z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym operacjom lub znieczulanych środkami, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca wdrożenie takiego działania trzeba uważnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w razie ostrego niedociśnienia tętniczego.

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Osoby w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Operacja

Jeśli to możliwe, inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl, należy odstawić na dzień

przed operacją.

Kontrolowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem i podczas leczenia należy ocenić czynność nerek oraz dostosowywać dawkę ramiprylu, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po zabiegu przeszczepienia nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Sumilar Duo. Nie wolno także rozpoczynać leczenia produktem Sumilar Duo wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddechowymi lub bez zaburzeń oddechowych), patrz punkt 4.5. Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie ramiprylu trzeba przerwać. Należy szybko podjąć działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Może zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez nich).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się na skutek zahamowania aktywności ACE. Przed zabiegiem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, z takimi zaburzeniami, jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna lub u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej zawierające potas), preparaty potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (tj. heparyna, trimetoprym, kotrimoksazol [znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem], a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny) może wystąpić hiperkaliemia. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych środków uznano za wskazane, wówczas zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ang. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone, SIADH) z hiponatremią. Zaleca

się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz 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 mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa częstość nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE notowano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel suchy, uporczywy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Patrz punkt 4.2.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez łączenie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością serca.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydłużony jest okres półtrwania amlodypiny i zwiększona wartość AUC. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Z tego względu leczenie

amlodypiną należy rozpoczynać stosując dawkę z dolnego zakresu dawkowania i zachować ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki i uważne kontrolowanie przebiegu leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypinę można stosować u tych pacjentów w zwykle zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana metodą dializy.

Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Kapsułki 5 mg + 5 mg i kapsułki 10 mg + 5 mg

Kapsułki zawierają czerwień Allura AC (E 129), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Kapsułki 5 mg + 10 mg i kapsułki 10 mg + 10 mg

Kapsułki zawierają azorubinę (E 122), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Kapsułki 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg i 10 mg + 10 mg

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z ramiprylem

Leczenie skojarzone przeciw wskazane

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem pewnych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie takich zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych innej klasy.

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego: jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciw wskazane, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Środki ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus, cyklosporyna, heparyna)

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

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Hiperkaliemię obserwowano ze zwiększoną częstością u pacjentów

otrzymujących inhibitory ACE i trimetoprym lub trimetoprym w złożonym produkcie leczniczym z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol). Z tego względu leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się 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 w punkcie 4.2 „Pacjenci otrzymujący leki moczopędne”).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskiren

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zmniejszona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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

Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

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, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Konieczne jest kontrolowanie stężenia litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

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

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitora obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), takiego jak racekadotryl, inhibitorów mTOR (tj. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) i inhibitorów peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) (wildagliptyny) może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Zaleca się ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Interakcje z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnie lub umiarkowanie działającymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze i antybiotyki makrolidowe: na przykład erytromycyna i klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, również znaczne, narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów otrzymujących klarytromycynę z amlodypiną istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania obu leków zaleca się ścisłą kontrolę stanu pacjentów.

Leki indukujące CYP3A4

Podczas jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 stężenie amlodypiny w osoczu może zmieniać się. Dlatego zarówno w trakcie, jak i po jednoczesnym zastosowaniu tych leków (zwłaszcza w przypadku silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć regulację dawki amlodypiny.

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów możliwe jest zwiększenie jej biodostępności z nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (w infuzji)

Podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało u zwierząt prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanałów wapniowych (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym

Hipotensyjne działanie amlodypiny może się sumować z działaniem innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia we krwi takrolimusu stosowanego jednocześnie z amlodypiną. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem konieczne jest kontrolowanie jego stężenia we krwi i dostosowanie dawki, gdy jest to wskazane.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny z amlodypiną u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0%-40%). U leczonych amlodypiną pacjentów po przeszczepieniu nerki należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszenie jej dawki.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Atorwastatyna, digoksyna lub warfaryna

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

Mechanistyczny punkt uchwytu dla rapamycyny (inhibitorów mTOR)

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Amlodypina może zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowane inhibitory mTOR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ związany z ramiprylem

Stosowanie ramiprylu nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i rozpocząć leczenie alternatywne, jeśli to wskazane. Wiadomo, że stosowanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ związany z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Wpływ związany z ramiprylem

Ze względu na niewystarczające dostępne informacje o stosowaniu ramiprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 5.2), nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Wpływ związany z amlodypiną

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. 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 kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia powinna uwzględniać korzyść dla dziecka z karmienia piersią i korzyść dla matki ze stosowania

amlodypiny.

Płodność

Wpływ związany z amlodypiną

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia lub nudności) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania, i stanowią w ten sposób zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Sytuacje te mają miejsce głównie na początku leczenia oraz po zmianie z innych leków. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ramipryl

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem ramiprylu są: zwiększenie stężenia potasu we krwi, ból głowy, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, suchy kaszel wywołany uczuciem łaskotania, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, wysypka (zwłaszcza plamisto-grudkowa), skurcze mięśni, ból mięśni, ból w klatce piersiowej, zmęczenie. Do ciężkich działań niepożądanych należą: agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń krwionośnych, skurcz oskrzeli, ostre zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, ostra niewydolność nerek, zapalenie wątroby, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy.

Amlodypina

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia amlodypiną są: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk i uczucie zmęczenia. Do ciężkich działań niepożądanych należą: leukopenia, małopłytkowość, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy, zapalenie naczyń krwionośnych, ostre zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry i zespół Stevensa-Johnsona.

Działania niepożądane obserwowane podczas osobnego stosowania substancji czynnych występowały z następującą częstością:

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 nieznaną: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi	
	Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość
	Częstość nieznana	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne
	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwwądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne		Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu	
	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Częstość nieznana	Zmniejszone stężenie sodu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność, depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Częstość nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie,

			neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia zdolności psychoruchowych, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często		Zaburzenia wzroku, w tym podwójne widzenie
	Niezbyt często	Zaburzenia wzroku, w tym nieostre widzenie	
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szum w uszach
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Uderzenia gorąca	Niedociśnienie tętnicze
	Rzadko	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
	Częstość nieznana	Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Suchy, łaskoczący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Duszność
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy oskrzelowej, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Nudności, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia wypróżnienia (w tym biegunka i zaparcie)

	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (opisywano wyjątkowe przypadki zakończone zgonem po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość w jamie ustnej	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
	Częstość nieznana	Zapalenie jamy ustnej, afty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby	
	Bardzo rzadko		Żółtaczka*, zapalenie wątroby*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy (w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych na skutek obrzęku naczynioruchowego może zakończyć się zgonem), świąd, nadmierne pocenie się	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska	

	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni, ból mięśni	Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, nokturia, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, osłabione libido	Impotencja, ginekomastia
	Częstość nieznana	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Obrzęk
	Często	Ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	Uczucie zmęczenia, osłabienie
	Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Oslabienie	
Badania diagnostyczne			Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

* najczęściej z zastojem żółci

Związane z ramiprylem

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu oceniano podczas 2 badań klinicznych u 325 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat. Rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u tych pacjentów

są zbliżone do obserwowanej u dorosłych, ale niżej wymienione działania występują u dzieci częściej:

Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i zapalenie błony śluzowej nosa występujące “często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i “niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dorosłych.

Zapalenie spojówek “często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i “rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) u dorosłych.

Drżenie i pokrzywka “niezbyt często” (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i “rzadko” (tj. $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) u dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu u dzieci i młodzieży nie różni się od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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.

Postępowanie

Pacjenta należy uważnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Do zalecanych metod należy wstępna detoksykacja (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz postępowanie w celu zachowania stabilności 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 metodą 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. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólne, również ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Postępowanie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstej kontroli czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz monitorowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu. Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia

w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

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 jest silnie związana 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

Mechanizm działania ramiprylu

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 substancji czynnej, kurczącej naczynia krwionośne – angiotensyny II, a także rozkład bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia reakcja 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.

Działania farmakodynamiczne

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Na ogół nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani przesączania kłębuszkowego.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie to utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (trwającego 2 lata). Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego z odbicia.

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem

ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo klinicznym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 244 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (73% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). Pacjentom podawano ramipryl w małej, średniej lub dużej dawce, aby uzyskane stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadało stężeniu po podaniu dawek z zakresu stosowanych u dorosłych (na podstawie masy ciała): 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl nie zmniejszał skutecznie skurczowego ciśnienia tętniczego (punkt końcowy badania), ale podawany w największej dawce zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl w średnich oraz dużych dawkach znacząco zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Działania takiego nie obserwowano w 4-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i zwiększaną dawką u 218 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (75% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). W badaniu tym zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe ciśnienie tętnicze wykazywało niewielki (ale nieistotny statystycznie) powrót do wartości wyjściowych po podaniu dawek ramiprylu ze wszystkich trzech badanych zakresów: dawki małej (0,625 mg – 2,5 mg), dawki średniej (2,5 mg – 10 mg) lub dawki dużej (5 mg – 20 mg), na podstawie masy ciała. W badanej populacji dzieci i młodzieży nie stwierdzono liniowej zależności odpowiedzi od dawki ramiprylu.

Mechanizm działania amlodypiny

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny (powolny inhibitor kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapniowych do komórek serca i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolny początek działania amlodypina nie jest wskazana do stosowania w ostrym nadciśnieniu tętniczym.

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi lub zmianami w zakresie lipidów osocza, dlatego może być stosowana u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca i kontrolowane badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje klinicznego nasilenia niewydolności serca, ocenianej za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Długotrwałe, kontrolowane placebo badanie kontrolne (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV według NYHA bez klinicznych objawów lub objektywnych

objawów wskazujących na chorobę niedokrwienną, otrzymujących ustalone dawki inhibitorów ACE, glikozydów napatrstnicy i leków moczopędnych. W tej samej grupie pacjentów leczenie amlodypiną wiązało się ze zwiększeniem częstości obrzęku płuc.

Leczenie w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca (badanie ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą dotyczące chorobowości i śmiertelności (Leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca, ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT) w celu porównania nowszych metod leczenia łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego: amlodypiną w dawce dobowej 2,5-10 mg (antagonista kanałów wapniowych) lub lizynoprylem w dawce dobowej 10-40 mg (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce dobowej 12,5-25 mg.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, przydzielono losowo do jednej z grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym przebyty zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu elektro- lub echokardiograficznym (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i niezakończonych zgonem zawałów serca. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną i leczeniem chlortalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa u pacjentów otrzymujących amlodypinę niż w grupie chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie stwierdzono jednak różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn między grupą otrzymującą amlodypinę i grupą otrzymującą chlortalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], p=0,20.

Dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 6 lat)

W badaniu z udziałem 268 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat głównie z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki znacząco silniej zmniejszają skurczowe ciśnienie krwi niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długotrwałego wpływu amlodypiny na wzrastanie, dojrzewanie i ogólny rozwój dzieci. Nie ustalono również długotrwałej skuteczności leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Sumilar Duo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zatwierdzonych wskazaniach (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Wchłanianie, określone na podstawie wykrywania w moczu, wynosi co najmniej 56% i nie zmienia go znacząco obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu (ramiprylatu) po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 do 4 godzin od podania ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania standardowych dawek

ramiprylu raz na dobę jest osiągnięty po około czterech dniach leczenia.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalenie

Metabolity wydalone są głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą końcową eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu podawanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek, wynoszących 1,25–2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycalnego wiązania ramiprylatu z enzymem.

Karmienie piersią

Po podaniu ramiprylu w pojedynczej doustnej dawce 10 mg nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Jednak wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony na skutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów jest zwiększone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat i o masie ciała ≥ 10 kg, z nadciśnieniem tętniczym. Po podaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Największe stężenia ramiprylatu w osoczu uzyskiwano w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu w dużym stopniu korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), a także z dawką ($p < 0,001$). W każdej z badanych grup wartość klirensu i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dziecka.

Po podaniu ramiprylu w dawce 0,05 mg/kg mc. ekspozycja u dzieci była porównywalna z ekspozycją u dorosłych po podaniu dawki 5 mg. Podanie dawki ramiprylu 0,2 mg/kg mc. powodowało ekspozycję u dzieci większą niż uzyskana u dorosłych po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 10 mg.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Amlodypina podana doustnie w dawkach leczniczych wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenia we krwi w ciągu 6 do 12 godzin od podania. Całkowitą biodostępność szacuje się na 64 do 80%.

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny związane jest z białkami osocza.

Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i wydalanie

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 35 do 50 godzin i jest to spójne z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% macierzystego związku i 60% metabolitów wydalane jest w moczu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono zmniejszony klirens amlodypiny, który powodował wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu jest zbliżony u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się wraz ze zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca odpowiadało oczekiwany wartościom dla badanych grup wiekowych.

Dzieci i młodzież

Populacyjne badanie farmakokinetyczne przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, a 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), które otrzymywały amlodypinę w dawkach między 1,25 mg a 20 mg, podawanych raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 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/godzinę u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godzinę u dziewcząt. Obserwowano dużą międzysobniczą zmienność ekspozycji. Liczba danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 6 lat jest ograniczona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z ramiprylem

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów. Badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi. Dawki dobowe 250 mg/kg mc./dobę powodowały u psów i małp znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będące skutkiem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały (brak szkodliwych działań) dobowe dawki ramiprylu, odpowiednio: 2; 2,5 i 8 mg/kg mc./dobę. U bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu, obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, królików i małp nie wykazano właściwości teratogennych. Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów obu płci. Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura w czasie ciąży i laktacji powodowało u potomstwa trwałe uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości genotoksycznych ramiprylu.

Związane z amlodypiną

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania na szczurach i myszach wykazały opóźnienie i wydłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność młodych po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi (w przeliczeniu na kg mc.).

Zmniejszenie płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów otrzymujących amlodypinę (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed kryciem) w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (8-krotnie* przekraczającą maksymalną zalecaną dawkę u ludzi [10 mg] w przeliczeniu na mg/m² pc). W innym badaniu na szczurach, w którym samce otrzymywały amlodypiny bezylan przez 30 dni w dawce porównywalnej do dawki u ludzi (przeliczonej na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia oraz ilości dojrzałych spermatozoidów i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, genotoksyczność

Badania na szczurach i myszach, którym przez 2 lata podawano z pokarmem amlodypinę w stężeniach zapewniających dobowe dawki 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc., nie wykazały rakotwórczego działania amlodypiny. Największe dawki (u myszy zbliżone do maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc], a u szczurów dwukrotnie od niej większe*) były blisko maksymalnej dawki tolerowanej przez myszy, ale nie przez szczury. Badania działania mutagennego nie wykazały działań związanych ze stosowaniem amlodypiny ani na poziomie genów, ani chromosomów.

* dla pacjenta o masie ciała 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krospowidon

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Glicerolu dibehenian

Kapsułki 5 mg + 5 mg

Korpus i wieczko kapsułki

Błękit brylantowy FCF (zawiera sól) (E 133)

Czerwień Allura AC (zawiera sól) (E 129)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Kapsułki 5 mg + 10 mg

Korpus kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Wieczko kapsułki

Indygotyna (zawiera sól) (E 132)

Azorubina (zawiera sól) (E 122)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Kapsułki 10 mg + 5 mg

Korpus kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Wieczko kapsułki
Błękit brylantowy FCF (zawiera sól) (E 133)
Czerwień Allura AC (zawiera sól) (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Kapsułki 10 mg + 10 mg
Korpus i wieczko kapsułki
Indygotyna (zawiera sól) (E 132)
Azorubina (zawiera sól) (E 122)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku zawiera 10, 20, 30, 50, 90 lub 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sumilar Duo, 5 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 20264
Sumilar Duo, 5 mg + 10 mg	Pozwolenie nr 20266
Sumilar Duo, 10 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 20265
Sumilar Duo, 10 mg + 10 mg	Pozwolenie nr 20267

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2012 r.

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

08.08.2020 r.