

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramizek Combi, 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Ramizek Combi, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Ramizek Combi, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Ramizek Combi, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Ramizek Combi, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramizek Combi, 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Każda kapsułka zawiera 2,5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.  
Ramizek Combi, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.  
Ramizek Combi, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Każda kapsułka zawiera 5 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.  
Ramizek Combi, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.  
Ramizek Combi, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Każda kapsułka zawiera 10 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Ramizek Combi, 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Twarde kapsułki żelatynowe, około 19 mm długości, wieczko: nieprzezroczyste, kolor jasnoróżowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.  
Ramizek Combi, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Twarde kapsułki żelatynowe, około 19 mm długości, wieczko: nieprzezroczyste, kolor różowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.  
Ramizek Combi, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Twarde kapsułki żelatynowe, około 19 mm długości, wieczko: nieprzezroczyste, kolor czerwonobrazowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.  
Ramizek Combi, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Twarde kapsułki żelatynowe, około 19 mm długości, wieczko: nieprzezroczyste, kolor ciemnoróżowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.  
Ramizek Combi, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Twarde kapsułki żelatynowe, około 19 mm długości, wieczko: nieprzezroczyste, kolor brązowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Ramizek Combi jest wskazany w terapii substytucyjnej u pacjentów z ciśnieniem tętniczym odpowiednio kontrolowanym podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcji Ramizek Combi.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Produktu leczniczego Ramizek Combi nie należy stosować podczas rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego. Dawki każdego ze składników należy dostosować indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta i uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawki, należy oddzielnie dostosować dawkę poszczególnych substancji czynnych – ramiprylu i amlodypiny, a po określeniu dawek, można zastosować produkt Ramizek Combi.

Zalecana dawka wynosi jedną kapsułkę na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi jedną kapsułkę o mocy 10 mg + 10 mg.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Aby określić optymalną dawkę początkową i dawkę podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy oddzielnie dostosowywać dawkę poszczególnych substancji czynnych – amlodypiny i ramiprylu.

Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać na podstawie klirensu kreatyniny. U pacjentów z klirensem kreatyniny 10-60 ml/min maksymalna dawka dobową produktu Ramizek Combi wynosi 5 mg/10 mg. Nie ma konieczności zmniejszania maksymalnej dawki dobowej u osób z klirensem kreatyniny  $\geq 60$  ml/min

Ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany podczas dializy – produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po wykonaniu hemodializy.

Amlodypina nie jest usuwana podczas dializy. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów poddawanych dializoterapii.

Podczas leczenia produktem Ramizek Combi należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek należy przerwać stosowanie produktu Ramizek Combi i zastąpić go poszczególnymi substancjami czynnymi w odpowiednich dawkach.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ostrożność, w tym częstsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza podczas stosowania maksymalnej dawki produktu Ramizek Combi, 10 mg +10 mg, ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej; należy też zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Ramizek Combi u dzieci.

Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale nie można określić zaleceń odnośnie dawkowania.

### Sposób podawania

Ponieważ pokarm nie wpływa na wchłanianie ramiprylu i amlodypiny, produkt Ramizek Combi można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby przyjmować produkt Ramizek Combi codziennie o tej samej porze.

## 4.3 Przeciwwskazania

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

Dotyczące ramiprylu:

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramizek Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ramizek Combi wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II).
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Niedociśnienie lub stan niestabilny hemodynamicznie.

Dotyczące amlodypiny:

- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami, ponieważ u pacjentów tych może występować hipowolemia i (lub) niedobór elektrolitów. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Dotyczące ramiprylu:

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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 leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za konieczne, leczenie pacjentek planujących ciążę należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

– *Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia*

- Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek w związku z zahamowaniem ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk zostaną podane po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Znaczej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron należy spodziewać się i zapewnić odpowiedni nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- z niewyróbną zastoinową niewydolnością serca,
- z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką,
- u których występuje lub może wystąpić niedobór płynów lub soli (w tym pacjenci stosujący leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie.

Z reguły zaleca się, aby skorygować odwodnienie, hipowolemię oraz niedobór elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy dokładnie rozważyć, ponieważ istnieje ryzyko przewodnienia).

- Pacjenci z przemijającą lub utrwaloną niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.

Na początku leczenia wymagany jest szczególny nadzór medyczny.

– *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

#### *Zabiegi chirurgiczne*

Zaleca się, aby w miarę możliwości odstawić leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny, takim jak ramipryl, na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

#### *Monitorowanie czynności nerek*

Należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia i monitorować w trakcie leczenia oraz odpowiednio dostosować dawkę, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie ściśle monitorowanie jest konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

#### *Obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić ramipryl i niezwłocznie wdrożyć leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 12 do 24 godzin i można wypisać go z placówki medycznej dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Ramizek Combi. Nie

rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ramizek Combi wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (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.

#### *Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania*

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się ryzyko wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów oraz inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia*

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 i (lub) przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagoniści 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).

#### *Monitorowanie stężenia elektrolitów: Hiponatremia*

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), a następnie hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

#### *Neutropenia/agranulocytoza*

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również niedokrwistość i małopłytkowość; opisywano również depresję szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącymi kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną), a także 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 w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia z małą aktywnością reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Kaszel*

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

#### Dotyczące amlodypiny:

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Szczególne populacje

#### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV według NYHA), częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ leki te mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zgonu w przyszłości.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe; nie określono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność, zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki i uważne monitorowanie.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### Dotyczące substancji pomocniczej:

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

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

#### Dotyczące ramiprylu:

Dane 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).

#### *Przeciwwskazane leczenie skojarzone*

Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowch (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeżeli leczenie takie jest wymagane, należy rozważyć użycie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4). Nie należy rozpoczynać leczenia ramiprylem przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Nie wolno rozpoczynać podawania sakubitrylu z walsartanem przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki leku produktu leczniczego Ramizek Combi.

#### *Środki ostrożności dotyczące stosowania*

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas: Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ramiprylu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak antagoniści angiotensyny II, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). Wiadomo, że trimetoprim działa jako środek moczopędny oszczędzający potas, podobnie jak amilorid. Dlatego nie zaleca się łączenia ramiprylu z ww. lekami. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy je stosować ostrożnie i często kontrolując stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna i takrolimus: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny lub takrolimusu 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. diuretyki) oraz inne substancje, które mogą zmniejszać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużej ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): Należy spodziewać się zwiększenia ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki o działaniu obkurczającym naczynia krwionośne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: Zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Allopyrynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek: Zwiększone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: Może wystąpić hipoglikemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: Należy spodziewać się osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i hiperkaliemii.

#### Dotyczące amlodypiny:

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

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia amlodypiny skutkującego zwiększonym ryzykiem hipotensji. Kliniczne konsekwencje tych zmian farmakokinetycznych mogą być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. W związku z tym może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego i dostosowanie dawki.

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), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność tego leku, co może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (we wlewie): U zwierząt obserwowano migotanie komór ze skutkiem śmiertelnym i zapaść sercowo-naczyniową w związku z hiperkaliemią po podaniu werapamilu oraz dożylnym podaniu dantrolenu. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą, jak też w leczeniu hipertermii złośliwej.

#### *Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze*

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. 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 (ssaczy cel rapamycyny): Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

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

Symwastatyna: Jednoczesne podawanie wielu dawek 10 mg amlodypiny oraz 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie stężenia symwastatyny o 77% w porównaniu do podawania tylko symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

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

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

### Wpływ poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią:

Nie zaleca się stosowania produktu Ramizek Combi w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Nie zaleca się stosowania produktu Ramizek Combi podczas karmienia piersią. Decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy kontynuować/odstawić leczenie produktem Ramizek Combi należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści związane z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

### *Ciąża*

#### Dotyczące ramiprylu:

Nie zaleca się stosowania ramiprylu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).



Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za konieczne, leczenie pacjentek planujących ciążę należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Leczenie inhibitorem ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki płodu. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Dotyczące amlodypiny:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie leku w ciąży zaleca się tylko w przypadku, gdy nie jest dostępny bezpieczniejszy, alternatywny produkt leczniczy, a choroba podstawowa stanowi większe zagrożenie dla matki i płodu.

#### *Karmienie piersią*

#### Dotyczące ramiprylu:

Nie zaleca się stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią, ponieważ dostępne informacje na temat stosowania ramiprylu w tym okresie są niewystarczające (patrz punkt 5.2). Należy zastosować inne produkty lecznicze, o dokładniej określonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### Dotyczące amlodypiny:

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. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać leczenie produktem Ramizek Combi należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

#### *Płodność*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność. W kilku badaniach na zwierzętach zaobserwowano niekorzystny wpływ amlodypiny na płodność samców (patrz punkt 5.3).

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

Produkt Ramizek Combi może wykazywać 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 pacjenta do koncentracji i reagowania, a tym samym mogą stwarzać zagrożenie w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Takie objawy mogą wystąpić w szczególności na początku leczenia, a także podczas zmiany stosowanych produktów leczniczych. Po podaniu pierwszej dawki lub kolejnym zwiększeniu dawki nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn przez kilka godzin.

## 4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje związane z niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, niewydolność nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia amlodypiną to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz uczucie zmęczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas niezależnego stosowania ramiprylu i amlodypiny obserwowano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby leukocytów (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, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwjadrowych	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżenie nastroju, niepokój, nerwowość, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu, w tym senność	Bezsennność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Częstość nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, osłabienie czucia, parestezja
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Nadciśnienie, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, zaburzenie zdolności psychoruchowych, uczucie pieczenia, omamy węchowe	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz, 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 tętnicze, ortostatyczne obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	Niedociśnienie

	Rzadko	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Duszność
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy, niedrożność nosa	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w wyjątkowych przypadkach opisywano przypadki zakończone zgonem po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy 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	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie komórek wątroby	
	Bardzo rzadko		Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (w wyjątkowych	

		przypadkach zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, zwłaszcza grudkowo-plamkowa	
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach obturacja dróg oddechowych wynikająca z obrzęku naczynioruchowego może doprowadzić do zgonu; świąd, nadmierna potliwość	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwity, pokrzywka
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza	
	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka o typie pęcherzyca lub liszaja na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, ból mięśni	Obrzęk okolicy 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 występującego wcześniej białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijające zaburzenia erekcji, zmniejszenie 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	Osłabienie	
Badania diagnostyczne	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

\* – w większości zgodne z cholestazą

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat podczas 2 badań klinicznych. Chociaż charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne jak u dorosłych, u dzieci częściej występują następujące objawy:

Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa, „często” (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i „niezbyt często” (tj.  $\geq 1/1\ 000$  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  $< 1/1\ 000$ ) u dorosłych.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu u dzieci i młodzieży nie różni się istotnie 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

fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Dotyczące ramiprylu:

#### *Objawy*

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

#### *Leczenie*

Pacjentów należy ściśle monitorować, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. Sugerowane postępowanie to przede wszystkim detoksykacja (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz działania mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów

alfa1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

#### Dotyczące amlodypiny:

Doświadczenia z celowym przedawkowaniem u ludzi są ograniczone.

#### *Objawy*

Dostępne dane dotyczące amlodypiny wskazują, że poważne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólnoustrojowe, aż do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym włącznie.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

#### *Leczenie*

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga czynnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, a także utrzymywania odpowiedniej objętości płynów krążących oraz diurezy.

Podanie leków o działaniu kurczącym naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich użycia. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia blokady kanału wapniowego. W niektórych przypadkach może być wskazane płukanie żołądka. U zdrowych ochotników wykazano, że podanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejsza wchłanianie tego leku. Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia, kod ATC: C09 BB07

#### Ramipryl

#### *Mechanizm działania*

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza ponadto uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

#### *Właściwości przeciwnadciśnieniowe:*

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu

pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle 3–6 godzin po doustnym zastosowaniu leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół uzyskiwane po 3–4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego podczas leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (zjawiska z odbicia).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Zapobieganie chorobom sercowo - naczyniowym*

Przeprowadzono badanie przewencyjne z kontrolą placebo (badanie HOPE), z udziałem ponad 9 200 pacjentów, w którym ramipryl dołączano do standardowego leczenia. W badaniu wzięli udział pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej albo po przebytym incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), albo z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (potwierdzona mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu HDL lub palenie tytoniu).

Badanie to wykazało, że ramipryl statystycznie istotnie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru – każdego z osobna i wszystkich łącznie (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy).

Tabela 1. Badanie HOPE: Główne wyniki				
	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	n=4 645	N=4 652		
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	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 dowolnej 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, z udziałem określonej z góry podgrupy uczestników badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości przypadków z cukrzycą typu 2 (oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem.

Analiza podstawowa wykazała, że u 117 (6,5%) pacjentów przyjmujących ramipryl i u 149 (8,4%) pacjentów otrzymujących placebo rozwinęła się jawną nefropatia, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) o 24%; 95% CI [3–40], p = 0,027.



## Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan 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.

### Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 244 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w 73% z nadciśnieniem pierwotnym), w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali małe, średnie lub duże dawki ramiprylu, w celu osiągnięcia stężenia ramiprylatu w osoczu odpowiadającego stężeniu osiąganemu u osób dorosłych po podaniu dawek: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg, w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem punktu końcowego dotyczącego obniżania ciśnienia skurczowego, lecz w największej dawce obniżał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl stosowany w średnich lub dużych dawkach istotnie obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Takiego działania nie obserwowano w 4 tygodniowym, randomizowanym badaniu odstawiania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym zwiększano dawkę ramiprylu, z udziałem 218 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (w 75% z nadciśnieniem pierwotnym) – wartości zarówno rozkurczowego, jak i skurczowego ciśnienia tętniczego uległy niewielkiemu zmniejszeniu, ale nie powróciły do wartości wyjściowych w sposób istotny statystycznie po zastosowaniu żadnego z trzech ocenianych zakresów dawek [dawki małe (0,625 mg – 2,5 mg), dawki średnie (2,5 mg – 10 mg) lub dawki duże (5 mg – 20 mg)] ramiprylu, przeliczanych odpowiednio do masy ciała. W przypadku ramiprylu nie zaobserwowano liniowej zależności reakcji od dawki u dzieci i młodzieży.

### Amlodypina

#### *Mechanizm działania*

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia z grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolny kanał, lub antagonistą jonów wapnia), który hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie tętnic. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni wyjaśniony, jednak wiadomo, że amlodypina zmniejsza niedokrwienie poprzez następujące dwa mechanizmy działania:

1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając w ten sposób całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje niezmienną, takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.

2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowej perfuzji, jak i w strefach niedokrwienia. Rozszerzenie to powoduje zwiększenie podaży tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów ze skurczem tętnicy wieńcowej (dławica piersiowa typu Prinzmetal lub dławica odmienna).

Stosowanie leku raz na dobę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolne rozpoczęcie działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się ostrego niedociśnienia tętniczego. Stosowanie amlodypiny nie jest związane z żadnymi niekorzystnymi skutkami metabolicznymi ani ze zmianami stężenia lipidów w osoczu; lek ten można stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

W długotrwałym badaniu kontrolowanym za placebo (PRAISE-2) z zastosowaniem amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III–IV wg NYHA bez objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na istniejącą chorobę niedokrwinną serca, przyjmujących stałe dawki inhibitorów ACE, preparatów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie wpływała na ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji pacjentów stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym występowaniem obrzęku płuc.

#### Leczenie zapobiegające wystąpieniu zawału mięśnia sercowego – badanie (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane badanie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, oceniające zachorowalność i śmiertelność, zatytułowane „Leczenie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszające stężenie lipidów w celu zapobiegania wystąpieniu zawału mięśnia sercowego” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5–10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10–40 mg na dobę (inhibitor ACE) – jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem diuretykiem tiazydowym – chlorotalidonem w dawce 12,5–25 mg na dobę, w łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniu tętniczym.

W badaniu tym ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, losowo przydzielono do badanych grup i obserwowano średnio przez okres 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, w tym: uprzedni zawał serca lub udar (> 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inny epizod związany z miażdżycą naczyń w wywiadzie (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca potwierdzony w badaniu EKG lub w echokardiografii (20,9%), aktualne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98; 95% CI (0,90–1,07),  $p = 0,65$ . Wśród drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących chlorotalidon (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52],  $p < 0,001$ ). Nie wystąpiły jednak istotne różnice pod względem śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: RR 0,96; 95% CI [0,89–1,02],  $p = 0,20$ .

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

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku 6–17 lat, zazwyczaj z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny stosowanej w dawkach 2,5 mg i 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszały skurczowe ciśnienie tętnicze znacznie skuteczniej niż placebo. Różnica pomiędzy obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych po osiągnięciu wieku dorosłego.

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań produktu Ramizek Combi ze wszystkich podgrup dzieci i młodzieży w odpowiednim wskazaniu (patrz punkt 4.2 - informacje na temat stosowania leku u dzieci).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Ramipryl

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się w istotnym stopniu w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym ramiprylu w dawkach 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%. Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej, po podawaniu raz na dobę typowych dawek ramiprylu, uzyskuje się po około czterech dobach leczenia.

#### *Dystrybucja*

Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

Metabolity ulegają wydaleniom głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego wiązania z ACE oraz powolnej dysocjacji z połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu. Po wielokrotnym podawaniu ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin w przypadku dawek 5–10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z wysycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani jego metabolitów w mleku matki. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)*

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które 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 ulega spowolnieniu na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się u tych pacjentów. Maksymalne stężenia ramiprylatu u takich pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Laktacja*

Pojedyncza doustna dawka ramiprylu powodowała niewykrywalne stężenie ramiprylu i jego metabolitu w mleku matki. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

#### *Dzieci i młodzież*

Profil farmakokinetyczny ramiprylu oceniano u 30 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2 do 16 lat, o masie ciała  $\geq 10$  kg. Po zastosowaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc., ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2–3 godzin.

Klirens ramiprylatu jest silnie skorelowany z logarytmem masy ciała ( $p < 0,01$ ), jak również z dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększają się wraz z wiekiem dzieci w całym zakresie stosowanych dawek. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci powodowała uzyskanie stężenia porównywalnego do stwierdzanego u osób dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. podawana dzieciom powodowała uzyskanie stężenia większego niż stwierdzane u osób dorosłych otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

#### Amlodypina

*Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza:* Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6–12 godzinach od podania dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64–80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

#### *Biotransformacja/wydalenie*

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi 35–50 godzin i umożliwia podawanie leku raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów; z moczem jest wydalane 10% amlodypiny w postaci niezmienionej i 60% w postaci metabolitów.

#### *Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby*

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40–60%.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku występuje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC) oraz wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były zgodne z oczekiwanymi dla pacjentów w badanej grupie wiekowej.

#### *Dzieci i młodzież*

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne z udziałem 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6–12 lat i 28 pacjentów w wieku 13–17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 mg do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6–12 lat i młodzieży w wieku 13–17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą zmienność osobniczą pod względem narażenia. Dostępne dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

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

#### Dotyczące ramiprylu:

Stwierdzono, że podawanie doustnych dawek ramiprylu nie powoduje ostrej toksyczności u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania, w których szczurom, psom i małpom długotrwale podawano doustne dawki leku. U tych 3 gatunków stwierdzono zmiany stężenia elektrolitów w osoczu oraz zmiany w obrazie krwi. U psów i małą po podaniu ramiprylu w dawce 250 mg/kg/dobę stwierdzono znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, co jest wyrazem aktywności farmakodynamicznej tego leku. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę; nie występowało szkodliwe działanie. Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie prowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały teratogennych właściwości leku. Płodność nie uległa zmniejszeniu ani u samic, ani u samców szczura. Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura podczas ciąży i laktacji powodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa. Szczegółowe badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów badawczych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu. Trwałe uszkodzenie nerek zaobserwowano u bardzo młodych szczurów, którym podano pojedynczą dawkę ramiprylu.

#### Dotyczące amlodypiny:

##### *Toksyczny wpływ na płodność*

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

##### *Zaburzenia płodności*

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc. na dobę (dawka 8-krotnie\* większa od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem).

W innym badaniu prowadzonym na szczurach, w którym przez 30 dni samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

##### *Rakotwórczość, mutageneza*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc. na dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie\* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 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 stearylofumarat

Otoczka kapsułki (2,5 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg) - wieczko:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki (10 mg + 10 mg) - wieczko:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki - korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata w przypadku produktu 2,5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde.

30 miesięcy w przypadku produktów 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde oraz 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde.

## **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.

Wielkości opakowań: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 kapsulek, 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**

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21904, 21905, 21906, 21907, 21908

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.06.2021

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

17.11.2023