

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Egiramlon, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde:
jedna kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu oraz 2,5 mg amlodypiny (w postaci 3,475 mg amlodypiny bezyłanu).

Egiramlon, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:
jedna kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny (w postaci 6,95 mg amlodypiny bezyłanu).

Egiramlon, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:
jedna kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny (w postaci 13,9 mg amlodypiny bezyłanu).

Egiramlon, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:
jedna kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny (w postaci 6,95 mg amlodypiny bezyłanu).

Egiramlon, 10 mg + 10 mg kapsułki, twarde:
jedna kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny (w postaci 13,9 mg amlodypiny bezyłanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Otoczka kapsułki twardej o mocy 5 mg + 5 mg zawiera czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E 129) w następującej ilości:

0,0288 mg w korpusie kapsułki oraz 0,0192 mg w wieczku kapsułki.

Otoczka kapsułki twardej o mocy 5 mg + 10 mg zawiera azorubinę, karmoizynę (E 122) w następującej ilości:

0,2542 mg w wieczku kapsułki.

Otoczka kapsułki twardej o mocy 10 mg + 5 mg zawiera czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E 129) w następującej ilości:

0,0384 mg w wieczku kapsułki.

Otoczka kapsułki twardej o mocy 10 mg + 10 mg zawiera azorubinę, karmoizynę (E 122) w następującej ilości:

0,3813 mg w korpusie kapsułki oraz 0,2542 mg w wieczku kapsułki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Egiramlon, 2,5 mg + 2,5 mg kapsułki twarde: twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 3, z nieprzezroczystym, cielistego (jasnoróżowego) koloru korpusem i nieprzezroczystym, cielistego (jasnoróżowego) koloru wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 5 mg + 5 mg kapsułki twarde: twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 3, z nieprzezroczystym, w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) korpusem i nieprzezroczystym, w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 5 mg + 10 mg kapsułki twarde: twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z nieprzezroczystym, cielistego (jasnoróżowego) koloru korpusem i nieprzezroczystym, koloru kasztanowego wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 10 mg + 5 mg kapsułki twarde: twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze ametystowym i nieprzezroczystym, cielistego koloru korpusem i nieprzezroczystym w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 10 mg + 10 mg kapsułki twarde: twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z nieprzezroczystym, koloru kasztanowego korpusem i nieprzezroczystym, koloru kasztanowego wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Egiramlon jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Egiramlon jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas oddzielnego stosowania produktów zawierających jedną substancję czynną w takiej samej dawce, jaką zawiera produkt złożony.

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia nadciśnienia.

Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych i dopiero po dostosowaniu dawki każdej z substancji można rozważyć zastosowanie produktu Egiramlon.

Dorośli

W przypadku pacjentów leczonych diuretykami zalecana jest ostrożność ze względu na możliwość nadmiernej utraty płynów i (lub) soli. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować

ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem można rozpocząć wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka wynosi 2,5 mg na dobę.

Egiramlon jest zalecany wyłącznie u pacjentów, u których podczas ustalania dawki podtrzymującej ramiprylu optymalna okazała się dawka 2,5 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Aby określić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawki ramiprylu i amlodypiny należy dostosowywać oddzielnie (odnośnie szczegółów – patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych dla produktów zawierających pojedynczą substancję czynną).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki amlodypiny.

Amlodypina nie jest usuwana z organizmu za pomocą dializy. Należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.4).

Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny.

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, dawka początkowa nie musi być dostosowana. Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.

- jeśli klirens kreatyniny wynosi < 60 ml/min oraz u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem, Egiramlon jest zalecany tylko u pacjentów, u których optymalna dawka podtrzymująca ramiprylu wynosi 2,5 mg lub 5 mg. U pacjentów dializowanych produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu dializy.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Egiramlon należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W przypadku pogorszenia czynności nerek, podawanie preparatu należy przerwać, a wchodzące w jego skład substancje czynne podawać w odpowiednio dostosowanych dawkach.

Osoby w podeszłym wieku

Osobom w podeszłym wieku można podawać zazwyczaj stosowane dawki amlodypiny, należy jednak zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Należy podać mniejszą dawkę początkową ramiprylu oraz wolniej dostosowywać dawkę, ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Egiramlon u pacjentów bardzo osłabionych i w bardzo podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Egiramlon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Kapsułka twarda, podanie doustne.

Produkt leczniczy Egiramlon należy przyjmować raz na dobę, o tej samej porze, niezależnie od posiłku. Kapsułek nie wolno rozgryzać ani żuć. Nie należy ich przyjmować z sokiem grejpfrutowym.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z ramiprylem:

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5)
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych Hemodynamicznie,
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Egiramlon z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty znacznego stopnia)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Związane z produktem leczniczym Egiramlon:

- nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, ramipryl, inhibitory 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 podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia

- Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron
Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki. Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:
 - z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
 - z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca

- z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lewej komory lub odpływu krwi z tej jamy (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
- z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi hipotensję.

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

- z przejściową lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego

- pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotensji.
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

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.

Zabiegi operacyjne

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami ACE takimi jak ramipryl, w miarę możliwości na dzień przed operacją.

Monitorowanie czynności nerek

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

Obrzęk naczynioruchowy

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad żmij a także na inne alergeny, wzrastają w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Hiperkaliemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem obserwuje się hiperkaliemię. Do osób zagrożonych ryzykiem rozwoju hiperkalemii należą: pacjenci z niewydolnością nerek, w wieku >70 lat, niekontrolowaną cukrzycą, stosujące sole potasu, osoby przyjmujące diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub inne leki mogące podwyższać stężenie potasu w surowicy. Czynnikiem ryzyka są też stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego i w konsekwencji hiponatremię. U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ryzykiem rozwoju hiponatremii zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko opisywano neutropenię/agranulocytozę, jak również trombocytopenię i niedokrwistość i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) i u wszystkich 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 pozostałych.

Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania stanu niskoreninowego w populacji osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Kaszel

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

Związane z amlodypiną:

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). Blokery kanału wapniowego, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u chorych z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC zwiększone, nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy zaczynać od dolnej granicy zakresu dawkowania i zachowywać ostrożność zarówno przy włączaniu leczenia jak i przy zwiększaniu dawki. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby konieczne może być powolne zwiększanie dawki i staranna kontrola.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Amlodypina może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Inne

Otoczka kapsułki 5 mg/5 mg oraz kapsułki 10 mg/5 mg zawierają czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E129), otoczka kapsułki 5 mg/10 mg oraz kapsułki 10 mg/10 mg zawierają azorubinę, karmoizynę (E122). Barwniki te mogą powodować reakcje uczuleniowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z ramiprylem

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) 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 RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Skójazzenia przeciwwskazane

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysoce przepuszczalne (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich odczynów anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trymetoprym, takrolimus,

cyklosporyna): może wystąpić hiperkalemia, dlatego pacjent wymaga ścisłego monitorowania stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpiersieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można przewidywać wzrost ryzyka hipotensji (patrz punkt 4.2 dotyczący diuretyków).

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, adrenalina, noradrenalina), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowy efekt ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane. Równoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko toksyczności litu i nasilać ryzyko już zwiększone przez inhibitory ACE. Nie zaleca się kojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Hydrochlorotiazyd może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Szczególnie ściśle monitorowanie glikemii zaleca się w początkowej fazie równoczesnego stosowania leku z obu grup.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego ramiprylu. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wzrostu kalemii.

Związane z amlodypiną:

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteaz, azolowe leki przeciwgrzybicze, werapamil, diltiazem, makrolidy, takie jak erytromycyna czy klarytromycyna) może doprowadzić do istotnego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę. Kliniczne znaczenie tych zmian w farmakokinetyce może być większe u osób w starszym wieku. W związku z tym konieczna może być kontrola kliniczna i modyfikacja dawkowania.

Leki indukujące CYP3A4: Brak danych dotyczących wpływu leków indukujących CYP3A4. Równoczesne podawanie (np. z ryfampicyną, zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i leków indukujących CYP3A4.

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może to zwiększać biodostępność leku, prowadząc do silniejszego działania obniżającego ciśnienie.

Dantrolen (we wlewie): U zwierząt obserwowano zakończone zgonem migotanie komór i zapaść krążeniową, związane z hiperkalemią po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu. Z uwagi na ryzyko hiperkalemii zaleca się, aby unikać podawania blokerów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów ze skłonnością do hipertermii złośliwej i leczonych z powodu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze.

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

Symwastatyna: Podanie wielokrotne amlodypiny w dawce 10 mg z 80 mg symwastatyny powodowało 77% zwiększenie ekspozycji na symwastatynę w porównaniu do podawania samej symwastatyny. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, maksymalna dawka dobową symwastatyny wynosi do 20 mg.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Związane z ramiprylem

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego 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 przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory 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 punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie oceniało bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na płodność po podaniu wysokich dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku gdy nie można zastosować innego bezpiecznego leku lub gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z ramiprylem

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

Związane z amlodypiną

Nie wiadomo czy amlodypina przechodzi do mleka kobiecego. Decyzja odnośnie kontynuacji/rezygnacji z karmienia piersią lub kontynuacji/rezygnacji z terapii amlodypiną powinna być podejmowana po ocenie potencjalnych korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści leczenia amlodypiną u matki.

Płodność

Związane z amlodypiną

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Egiramlon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Szybkość reakcji może być zaburzona jeśli u pacjentów przyjmujących amlodypinę występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. Należy zachować ostrożność zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Ramipryl

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje z powodu niedociśnienia. Groźne działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenie czynności nerek i wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenię/agranulocytozę.

Amlodypina

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia są: senność, zawroty głowy, bóle głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, bóle brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie.

Zaobserwowane w czasie leczenia działania niepożądane opisano osobno dla każdej substancji czynnej z następującą częstością ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia i agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów,	

		zmniejszenie stężenia hemoglobiny, małopłytkowość	
	Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość
	Nieznana	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko Nieznana	Odczyny anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, wzrost miana przeciwciał przeciwnajdrowych	Reakcje alergiczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Anoreksja, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżony nastrój, lek, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu w tym senność	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność, depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zawroty głowy	Bóle głowy, zawroty głowy, senność (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego,	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, zwiększona

		parestezje, zaburzenia smaku	potliwość, parestezje
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, spaczenie węchu	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstokurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	Uderzenia gorąca

	Niezbyt często	Uderzenia krwi	Niedociśnienie
	Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
	Nieznana	Zjawisko Raynauda	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel nieproduktywny z łaskotaniem w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	Duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko		Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty	Nudności, ból brzucha
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zgonu z tego powodu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), wzrost aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń i naczyń ruchomy jelita cienkiego, ból w jamie brzusznej w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	Wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł

	Nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		Żółtaczką*, zapalenie wątroby* Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa	
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierna potliwość	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, rumień
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, wykwity na błonach śluzowych	
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka,

			złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa- Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna, łysienie	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Bóle stawów	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstotliwości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, obniżenie libido	Impotencja, ginekomastia
	Nieznana	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej,

			osłabienie, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Oslabienie	
Badania laboratoryjne	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*Najczęściej z cholestazą

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Związane z ramiprylem:

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być między innymi: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźną hipotensją, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowłady i porażenna niedrożność jelit. Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

Związane z amlodypiną:

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano przypadek znacznego i prawdopodobnie długotrwałego obniżenia ciśnienia systemowego, przebiegającego ze wstrząsem i skutkiem śmiertelnym.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga intensywnego postępowania kardiologicznego, które obejmuje regularne monitorowanie funkcji układu krążenia i oddechowego, uniesienie kończyn oraz kontrolę objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego krwi, mogą być leki obkurczające naczynia

krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może skutecznie zadziałać, znosząc blokujący wpływ amlodypiny na kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach skutecznym, wartym rozważenia postępowaniem, może być wykonanie płukania żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom, niezwłocznie lub do 2 godzin po zażyciu amlodypiny (w dawce 10 mg), prowadziło do znaczącego obniżenia wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa nie wydaje się skuteczną metodą usuwania jej z organizmu.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE i antagoniści wapnia, kod ATC: C09 BB07

Mechanizm działania ramiprylu:

Ramiprylat, aktywny metabolit pro leku- ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń.

W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma poważnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3-6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalny efekt obniżający ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi (zjawiska z odbicia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)- dane z badania klinicznego

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, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem (w 73% pierwotnym) w wieku 6–16 lat pacjenci otrzymywali małą, średnią lub dużą dawkę ramiprylu, tak aby uzyskać stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadające zakresowi dawek u dorosłych: 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w przeliczeniu na masę ciała. Pod koniec 4 tygodni ramipryl okazał się nieskuteczny pod względem obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego, natomiast obniżał rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie największej dawki. Średnia i duża dawka ramiprylu powodowały istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u dzieci z udokumentowanym nadciśnieniem.

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

Mechanizm działania amlodypiny:

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanałów lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm hipotensyjnego działania amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń. Nie ustalono, w jakim dokładnie mechanizmie amlodypina łagodzi objawy dławicowe, ale zmniejsza następstwa niedokrwienia w wyniku następujących 2 sposobów działania:

1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i w ten sposób zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać mięsień serca. Zważywszy na to, że częstotliwość pracy serca nie ulega zmianie, takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen.

2) Prawdopodobnie mechanizm działania amlodypiny polega również na rozszerzaniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze prawidłowego ukrwienia jak i w obszarze niedokrwienia. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u chorych ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica odmienna czyli dławica Prinzmetala).

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

U chorych z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia dławicy i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz zmniejsza częstość występowania ataków dławicy i zużycie tabletek nitrogliceryny.

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

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją, obejmującym 1997 pacjentów: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). U 663 spośród tych pacjentów stosowano amlodypinę w dawce 5-10 mg, u 673 pacjentów stosowano enalapryl w dawce 10-20 mg zaś u 655 pacjentów stosowano placebo, które to preparaty podawano dodatkowo do standardowego leczenia statynami, beta-blokerami, lekami moczopędnymi i aspiryną przez okres 2 lat. Najważniejsze wyniki kliniczne przedstawiono w tabeli 1. Wyniki te wskazują, że leczenie amlodypiną wiązało się z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i mniejszą liczbą zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT					
<u>Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych,</u> <u>liczba (%)</u>				<u>Amlodypina w porównaniu z</u> <u>placebo</u>	
Zdarzenia	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Hazard względny (95% CI)	Wartość P
<u>Główny punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne elementy głównego punktu końcowego</u>					

Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał serca niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon sercowo-naczyniowy	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia i resuscytacja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Pojawienie się choroby naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Skróty: CI, przedział ufności (confidence interval); TIA, przejściowy atak niedokrwienny mózgu (transient ischemic attack).					

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne z oceną wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA II-IV wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia klinicznego, co oceniano na podstawie tolerancji wysiłku, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA III-IV otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności ani ryzyka ocenianych łącznie śmiertelności i chorobowości związanej z niewydolnością serca.

W obserwacyjnym, długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), oceniającym amlodypinę u chorych z niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV bez objawów klinicznych i bez obiektywnych cech sugerujących lub świadczących o obecności choroby niedokrwiennej serca, leczonych stałymi dawkami inhibitorów ACE, naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność sercowo-naczyniową. W tej samej populacji stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym zgłaszaniem obrzęku płuc.

Leczenie mające na celu zapobieganie zawałowi serca (badanie ALLHAT)

Podwójnie ślepe badanie z randomizacją, z oceną chorobowości i śmiertelności, zwane badaniem Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) zostało przeprowadzone w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) z leczeniem diuretykiem tiazydowym chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, jako terapii pierwszego wyboru w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Randomizacją objęto łącznie 33357 osób z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lub więcej lat, których obserwowano średnio przez 4,9 lat. Pacjenci mieli co najmniej 1 dodatkowy

czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, taki jak: przebyty zawał serca lub udar mózgu (>6 miesięcy przed włączeniem do badania), inna udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy (w sumie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl (11,6%) lub przerost lewej komory rozpoznany na podstawie elektrokardiogramu lub echokardiografii (20,9%), aktualne palenie papierosów (21,9%).

Głównym punktem końcowym były rozpatrywane łącznie choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem lub zawał serca niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem występowania głównego punktu końcowego między terapią opartą na amlodypinie a terapią opartą na chlortalidonie: ryzyko względne (relative risk; RR) 0,98, 95% przedział ufności (confidence interval; CI) [0,90-1,07], p=0,65. Spośród dodatkowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], p<0,001). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między terapią opartą na amlodypinie a terapią opartą na chlortalidonie w zakresie śmiertelności całkowitej, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym, w większości przypadków wtórnym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki obniżają skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie silniej niż placebo. Różnica między tymi 2 dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano odległego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również, jaka jest odległa skuteczność amlodypiny w leczeniu dzieci w aspekcie zmniejszania chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w życiu dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl:

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl szybko się wchłania z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej w moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny aktywny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę zwykłych dawek ramiprylu występuje po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

Okolo 73% ramiprylu i okolo 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 wydaleniu głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu obniża się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego miejsca wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach dawkowania ramiprylu raz na dobę, aktywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek

5-10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek: 1,25-2,5 mg. Różnica ta wiąże się z pojemnością saturacji enzymu dla wiązania ramiprylatu.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 10 mg ramiprylu nie wykrywa się jego stężenia w mleku matki. Jednak nieznanym jest skutek po podaniu dawek wielokrotnych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest obniżone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd podwyższenie stężenia ramiprylatu w osoczu, obniżające 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 spowalnia się na skutek obniżenia aktywności esteraz wątrobowych i stężenie ramiprylu w osoczu wzrasta. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od występującego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Pojedyncza doustna dawka 10 mg ramiprylu przenika do mleka matki na poziomie uniemożliwiającym wykrycie. Nie jest jednak znany efekt działania dawek wielokrotnych.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne ramiprylu badano w grupie 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2–16 lat, z masą ciała >10 kg. Po dawkach od 0,05 do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Ramiprylat osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2–3 godzin. Klirens ramiprylatu wykazywał istotną korelację z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$) oraz z dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji były tym większe, im większy był wiek dzieci w grupie każdej dawki. Dawka 0,05 mg/kg mc. u dzieci powodowała całkowity wpływ leku na organizm porównywalny z osiąganym u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci prowadziła do całkowitego wpływu leku na organizm większego niż maksymalna zalecana dawka 10 mg na dobę u dorosłych.

Amlodypina:

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

Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Biotransformacja/ eliminacja

Półokres eliminacji z osocza w fazie terminalnej wynosi około 35-50 godzin i jest zgodny z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% związku macierzystego i 60% metabolitów jest wydalanych z moczem.

Stosowanie w niewydolności wątroby

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnych stężeń amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i u osób młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny jest na ogół mniejszy, co prowadzi do wzrostu AUC i wydłużenia półokresu eliminacji. Wzrost AUC i wydłużenie półokresu eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca był zgodny z oczekiwaniami dla badanej grupy wiekowej tych pacjentów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z ramiprylem:

Stwierdzono, że u psów i gryzoni ramipryl podawany doustnie jest pozbawiony toksyczności ostrej.

Badania obejmujące długotrwałe podawanie leku doustnie szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zmiany stężeń elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi.

U psów i małp począwszy od dawki 250 mg/kg/d stwierdzono znaczny przerost aparatu przykłębuszkowego, będący wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały odpowiednio dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg m.c./d bez szkodliwych efektów.

U bardzo młodych szczurów obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu.

Badania nad toksycznością reprodukcyjną u szczurów, królików i małp nie wykazały żadnych teratogennych właściwości leku.

Lek nie upośledzał płodności ani u samców ani u samic szczurów.

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

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

Związane z amlodypiną:

Toksyczność reprodukcyjna

Badania dotyczące reprodukcji u szczurów i myszy wykazywały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu porodu i zmniejszenie przeżycia potomstwa przy dawkach około 50 razy większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w przeliczeniu na mg/kg.

Upośledzenie płodności

Nie stwierdzano wpływu leku na płodność u szczurów leczonych amlodypiną (przez 64 dni przed parzeniem w przypadku samców i przez 14 dni przed parzeniem w przypadku samic) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (czyli w dawkach 8 razy większych* od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m²). W innym badaniu prowadzonym u szczurów, w którym samcom szczura przez 30 dni podawano bezyłan amlodypiny w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg, stwierdzono zmniejszone stężenia folikulotropiny i testosteronu w osoczu oraz zmniejszenie gęstości plemników i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Karcynogeneza, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w diecie przez okres 2 lat, przy stężeniach odpowiadających dobowym poziomom dawkowania 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie uzyskano dowodów na działanie karcynogenne. Największa dawka (w przypadku myszy podobna a w przypadku szczurów 2 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej 10 mg licząc w mg/m²) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki u myszy ale nie u szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały żadnych efektów działania leku ani na poziomie genów ani na poziomie chromosomów.

*Licząc wagę ciała pacjenta jako 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krospowidon
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Glicerolu dibehenian

Otoczka kapsułki (2,5 mg + 2,5 mg)

Korpus i wieczko
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (5 mg + 5 mg)

Korpus i wieczko
Błękit brylantowy FCF-FD&C Blue 1 (E 133)
Czerwień Allura AC-FD@C Red 40 (E 129)- 0,0288 mg w korpusie; 0,0192 mg w wieczku
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (5 mg + 10 mg)

Korpus
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Wieczko
Azorubina, karmoizyna (E 122)- 0,2542 mg w wieczku
Indygotyna – FD&C Blue2 (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (10 mg + 5 mg)

Korpus
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Wieczko
Błękit brylantowy FCF-FD&C Blue 1 (E 133)

Czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E 129)- 0,0384 mg w wieczku
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (10 mg + 10 mg)

Korpus i wieczko

Azorubina, karmoizyna (E 122)- 0,3813 mg w korpusie, 0,2542 mg w wieczku
Indygotyna- FD&C Blue 2 (E 132)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30° C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,5mg/2,5mg: opakowanie zawiera 28, 30, 56, 60 lub 90 kapsułek twardych
5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg: opakowanie zawiera 28, 30, 56, 60, 90 lub 100 kapsułek twardych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. 17 Stycznia 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19610, 19611, 19612, 19613, 19614

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

18.01.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.12.2014