

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramladio, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Ramladio, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Ramladio, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Ramladio, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramladio, 5 mg + 5 mg:

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

Ramladio, 5 mg + 10 mg:

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezylanu).

Ramladio, 10 mg + 5 mg:

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezylanu).

Ramladio, 10 mg + 10 mg:

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Ramladio, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Korpus kapsułki jest pomarańczowobrazowy z czarnym nadrukiem 0505. Wieczko kapsułki jest pomarańczowobrazowe. Kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do prawie białego, z możliwymi kryształkami. Rozmiar kapsułki nr 2.

Ramladio, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Korpus kapsułki jest biały do prawie białego z szarym do czarnego nadrukiem 0510. Wieczko kapsułki jest brązowoczerwone. Kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do prawie białego, z możliwymi kryształkami. Rozmiar kapsułki nr 0.

Ramladio, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

Korpus kapsułki jest biały do prawie białego z szarym do czarnego nadrukiem 1005. Wieczko kapsułki jest pomarańczowobrazowe. Kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do prawie białego, z możliwymi kryształkami. Rozmiar kapsułki nr 0.

Ramladio, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Korpus kapsułki jest brązowoczerwony z białym nadrukiem 1010. Wieczko kapsułki jest brązowoczerwone. Kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do prawie białego, z możliwymi kryształkami. Rozmiar kapsułki nr 0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ramladio jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych, w takich samych dawkach, jak w tym produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed zastąpieniem przyjmowanego leku produktem leczniczym Ramladio, pacjentów należy kontrolować, stosując stałe dawki substancji czynnych w tym samym czasie. Dawkę produktu leczniczego Ramladio należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego.

Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na możliwość niedoboru płynów i (lub) elektrolitów. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W celu określenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, dawkę ramiprylu i amlodypiny należy dostosowywać oddzielnie.

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

Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2):

- jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową ramiprylu to 5 mg;
- pacjenci poddawani hemodializoterapii: ramipryl ulega dializie tylko w niewielkim stopniu; dawka początkowa to 1,25 mg/dobę, a maksymalna dawka dobową to 5 mg; produkt leczniczy należy podać kilka godzin po zakończeniu dializy.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki amlodypiny. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu za pomocą dializy. Należy ją stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby eliminacja amlodypiny może być przedłużona. Nie

ustalono dokładnego dawkowania amlodypiny, dlatego produkt leczniczy należy stosować u tych pacjentów ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

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

Otrzymanie dawki 2,5 mg ramiprylu nie jest możliwe stosując ten produkt leczniczy.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Należy zastosować mniejszą dawkę początkową ramiprylu i bardziej stopniowo zwiększać dawkę ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramladio u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i pacjentów wyniszczonych.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, codziennie o tej samej porze. Produkt leczniczy Ramladio można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułek nie należy żuć ani kruszyć. Kapsułek nie należy popijać sokiem grejpfrutowym.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z ramiprylem:

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II);
- pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (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);
- pacjenci z niedociśnieniem tętniczym lub w stanie niestabilnym hemodynamicznie;
- jednoczesne z stosowaniem z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem: nie wolno rozpoczynać leczenia Ramladio wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie tętnicze;
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny);
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia);
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

Związane z produktem leczniczym zawierającym ramipryl i amlodypinę:

- wymienione powyżej przeciwwskazania związane z poszczególnymi substancjami czynnymi dotyczą również produktu złożonego zawierającego ramipryl i amlodypinę;
- nadwrażliwość na substancje czynne, inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia dla poszczególnych substancji czynnych dotyczą również produktu złożonego zawierającego ramipryl i amlodypinę.

Związane z ramiprylem:

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl lub antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli podawanie inhibitorów ACE lub AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE lub AIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli jest to konieczne, zastosować inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego

- Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko nagłego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki. Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, z koniecznością zastosowania nadzoru medycznego z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką,
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub elektrolitów (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne),
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Na ogół, przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru elektrolitów (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy uważnie rozważyć takie postępowanie z powodu ryzyka przeciążenia objętościowego).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

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

Rozpoczęcie leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Osoby w podeszłym wieku

Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Jeśli jest to możliwe, inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl, należy odstawić na dzień przed operacją.

Monitorowanie czynności nerek

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie ramiprylu trzeba bezwzględnie przerwać. Należy szybko podjąć działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Może zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez takich objawów).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka 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

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

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Do pacjentów narażonych na hiperkaliemię należą osoby z niewydolnością nerek, wiekiem powyżej 70 lat, niewyrównaną cukrzycą, lub osoby stosujące sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem, a zwłaszcza antagoniści aldosteronu lub blokery receptora angiotensyny), a także współistniejące zaburzenia, takie jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca lub kwasica metaboliczna. Jeśli jednocześnie

stosowanie wymienionych leków uznano za wskazane, wówczas zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*; SIADH) i związaną z tym hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia hiponatremii.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość; zgłaszano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby krwinek białych w celu

stwierdzenia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie na skutek częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

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

Związane z amlodypiną:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym, kontrolowanym badaniu placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV według NYHA), zgłaszana częstość 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 mogą one zwiększać ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartości AUC zwiększeniu. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki dobowej, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki oraz zapewnienie odpowiedniej kontroli.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z ramiprylem:

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

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

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas oraz inne substancje czynne zwiększające tężenie potasu w osoczu (w tym: antagoniści receptora angiotensyny II, takrolimus, cyklosporyna): ze względu na możliwość hiperkalemii konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane.

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne leki, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący leków moczopędnych).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskiren: dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Sympatykomimetyki o działaniu wazopresyjnym i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.

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

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Konieczne jest kontrolowanie stężenia litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować reakcje hipoglikemiczne. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: należy uwzględnić możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i nasilenia kaliemii.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Związane z amlodypiną:

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Klarytromycyna: klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

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 należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie biodostępności amlodypiny, skutkujące nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (w infuzji): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, w powiązaniu z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

Takrolimus: w przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednakże mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu należy monitorować jego stężenie we krwi u pacjentów przyjmujących amlodypinę i w razie konieczności dostosować dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (ang. Mechanistic Target of Rapamycin; mTOR): inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina

jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników, ani w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego 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 wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do zwiększenia narażenia na symwastatynę o 77%, w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny 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

Biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych substancji czynnych występujących w produkcie złożonym na ciążę i karmienie piersią:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramladio w pierwszym trymestrze ciąży i jego stosowanie jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramladio w czasie karmienia piersią. Decyzję o kontynuacji i (lub) zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji i (lub) zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Ramladio należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz stosowania amlodypiny dla matki.

Ciąża

Związane z ramiprylem:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramladio w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jego stosowanie jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży.

W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i, jeśli jest to konieczne, zastosować inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na inhibitory ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ponieważ może wystąpić niedociśnienie, skąpomocz i hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję podczas podawania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Amlodypinę można stosować podczas ciąży jedynie w przypadku, kiedy nie ma innego, bezpieczniejszego leku oraz jeśli choroba podstawowa stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z ramiprylem:

Nie zaleca się podawania ramiprylu podczas karmienia piersią, ponieważ dostępne są niewystarczające informacje dotyczące jego stosowania w tym okresie (patrz punkt 5.2). Zaleca się podawanie innego leku, z lepiej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, w szczególności w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Związane z amlodypiną:

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego.

Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływa amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Decyzję o kontynuacji i (lub) zaprzestaniu karmienia piersią, lub kontynuacji i (lub) zaprzestaniu stosowania amlodypiny należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz stosowania amlodypiny dla matki.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ramladio wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak: zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania, i stanowią w ten sposób zagrożenie w sytuacjach, w których te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Działania niepożądane występują głównie na początku leczenia oraz po zmianie stosowanych leków. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel i reakcje z powodu niedociśnienia. Ciężkie działania niepożądane obejmują: udar, zawał mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemię, zaburzenie czynności nerek i wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenię i (lub) agranulocytozę.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas niezależnego leczenia ramiprylem i amlodypiną.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi	
	Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość
	Nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne
	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżony nastrój, niepokój, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
	Rzadko	Stan splątania	Dezorientacja
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parastezja, brak smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
		równowagi	
	Bardzo rzadko		Hipertonia, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, omamy węchowe	Zespół pozapiramidowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, 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 serca
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy
	Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	Niedociśnienie tętnicze
	Rzadko	Zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń krwionośnych
	Nieznana	Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	Duszność
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
		jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zgonów u pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej 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
	Nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, szczególnie plamkowo-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, wykwit skórny, pokrzywka
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka,	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Amlodypina
		oddzielenie paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, liszajowata lub podobna do pęcherzyca wysypka 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 wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijająca impotencja, zmniejszenie libido	Impotencja, ginekomastia
	Nieznana	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Obrzęk
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Oslabienie	
Badania diagnostyczne	Niezbyt często		Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i amlodypinę u ludzi.

Związane z ramiprylem:

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą być następujące: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Pacjenta należy uważnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie to detoksykacja (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie alfa-1-adrenomimetyków lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego metodą hemodializy.

Związane z amlodypiną:

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie, również ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstej kontroli czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz monitorowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie mało skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, produkty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia,

kod ATC: C09BB07

Ramipryl

Mechanizm działania

Ramiprylat, czynny 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, czynnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozpad bradykininy, czynnej 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 reakcją na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (zazwyczaj populacja z nadciśnieniem z małą aktywnością reniny), niż u pacjentów innych ras.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwnadciśnieniowe

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w tętnicach obwodowych. Zazwyczaj nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani współczynnika przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia leku. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym.

Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas leczenia długotrwałego, trwającego 2 lata.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (działanie z „odbicia”).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka sercowo-naczyniowa

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo, dotyczące profilaktyki (badanie HOPE - ang. *Heart Outcomes Prevention Evaluation*), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii u ponad 9200 pacjentów. Do badania włączano pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, na skutek zarówno choroby sercowo-naczyniowej o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), jak i cukrzycy, z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu HDL lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru, osobno i łącznie (pierwszorzędowe złożone punkty końcowe).

Tabela 1. Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl %	Placebo %	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	Wartość p
Wszyscy pacjenci	N = 4645	N = 4652		
Pierwszorzędowe złożone punkty końcowe	14,0	17,8	0,78 (0,70 - 0,86)	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70 - 0,90)	<0,001

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64 - 0,87)	<0,001
Udar	3,4	4,9	0,68 (0,56 - 0,84)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon ze wszystkich przyczyn	10,4	12,2	0,84 (0,75 - 0,95)	0,005
Konieczność rewaskularyzacji	16,0	18,3	0,85 (0,77 - 0,94)	0,002
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	12,1	12,3	0,98 (0,87 - 1,10)	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3,2	3,5	0,88 (0,70 - 1,10)	0,25
Powikłania związane z cukrzycą	6,4	7,6	0,84 (0,72 - 0,98)	0,03

W badaniu MICRO-HOPE, stanowiącym uprzednio zdefiniowany punkt badania HOPE, oceniano wpływ dołączenia 10 mg ramiprylu do stosowanego schematu leczenia wobec placebo u 3577 pacjentów w wieku ≥ 55 lat (bez górnej granicy wieku), w większości z cukrzycą typu 2 (i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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 hiperkalemii, 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.

Amlodypina

Mechanizm działania

Amlodypina jest antagonistą wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego wpływu rozluźniającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy

piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza niedokrwienie poprzez następujące dwa mechanizmy:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać serce. Ponieważ częstość pracy serca pozostaje niezmienną, obciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowego ukrwienia, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal'a lub dławica naczynioskurczowa).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakikolwiek niekorzystny wpływ na metabolizm lub zmieniała stężenie lipidów w osoczu. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania dotyczące hemodynamiki oraz kontrolowane badania kliniczne z oceną wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez tolerancję wysiłku, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawy kliniczne.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE), zaprojektowanym w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazano, że stosowanie amlodypiny nie powoduje zwiększonego ryzyka zgonu ani łącznego ryzyka chorobowości i śmiertelności na skutek niewydolności serca.

W długoterminowym, stanowiącym kontynuację, badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez objawów klinicznych lub wyników badań sugerujących istnienie choroby niedokrwiennej, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, wykazano, że stosowanie amlodypiny nie miało wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem obrzęku płuc.

Badanie dotyczące zapobiegania zawałowi mięśnia sercowego (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie dotyczące zachorowalności i śmiertelności o nazwie ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*), 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 tiazydowym lekiem moczopędnym chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Ogółem 33 357 pacjentów, w wieku 55 lat i starszych, z nadciśnieniem tętniczym, losowo przydzielono do grup i obserwowano średnio przez 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania), lub inna, potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę, w porównaniu do grupy otrzymującej chlorotalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: RR 0,96, 95% CI (0,89-1,02), $p=0,20$.

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 współczynnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu 2-4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w stanie równowagi dynamicznej, w przypadku podawania raz na dobę zazwyczaj stosowanych 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, estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity ulegają wydaleniui głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, ulegającego wysyceniui wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji, z bardzo małymi stężeniami w osoczu. Po wielokrotnym podaniu ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy dla dawek 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z ulegającej wysyceniui zdolności enzymu do wiązania ramiprylatu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie ramiprylatu przez nerki jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, więc stężenie ramiprylu w osoczu jest zwiększone. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od stężeń występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg ramiprylu nie udaje się oznaczyć stężenia w mleku kobiet karmiących piersią. Jednak nieznanym jest skutek po podaniu dawek wielokrotnych.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja i wiązanie z białkami osocza

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krążeniu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza.

Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest zgodny z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% związku macierzystego oraz 60% metabolitów jest wydalanych z moczem.

Stosowanie w zaburzeniu wątroby

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co skutkuje zwiększeniem AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl

Po doustnym podaniu ramiprylu nie stwierdzono ostrej toksyczności u gryzoni i psów.

Przeprowadzono badania przewlekłego stosowania doustnego na szczurach, psach i małpach. U 3 gatunków stwierdzono zaburzenia elektrolitowe i zmiany w morfologii krwi.

U psów i małp zaobserwowano znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego podczas stosowania dawek dobowych 250 mg/kg/dobę, będące wynikiem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały dobowe dawki ramiprylu odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg/dobę, bez stwierdzonego szkodliwego działania. W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie u szczurów, królików i małp nie stwierdzono żadnych właściwości teratogennych. Zaburzeń płodności nie stwierdzono ani u samców, ani u samic szczura.

Podawanie ramiprylu samicom szczura w czasie ciąży i laktacji prowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa, w przypadku stosowania dawek dobowych ≥ 50 mg/kg masy ciała.

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu. Zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenia nerek u bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

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 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem).

W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia oraz 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/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/m² 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.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hypromeloza 6cP

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelatyna

Tusz czarny [szelak (E 904), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172)]

5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

Tusz czarny [szelak (E 904), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172)]

10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelatyna

Tusz biały [szelak (E 904), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, tytanu dwutlenek (E 171)]

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 światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PCV/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek, twardych

Blister jednodawkowy OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 kapsułek, twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg + 5 mg: pozwolenie nr 24024

5 mg + 10 mg: pozwolenie nr 24023

10 mg + 5 mg: pozwolenie nr 24022

10 mg + 10 mg: pozwolenie nr 24021

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO