

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rimal, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Rimal, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde  
Rimal, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde  
Rimal, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rimal, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Rimal, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Rimal, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu oraz 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Rimal, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu oraz 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Rimal, 5 mg + 5 mg: twarde, żelatynowe, jasnoniebieskie kapsułki wypełnione białym lub prawie białym proszkiem lub lekko sprasowanym aglomeratem; rozmiar kapsułki – Nr 3.

Rimal, 5 mg + 10 mg: twarde, żelatynowe kapsułki z białym korpusem i niebieskim wieczkiem wypełnione białym lub prawie białym proszkiem lub lekko sprasowanym aglomeratem; rozmiar kapsułki – Nr 1.

Rimal, 10 mg + 5 mg: twarde, żelatynowe, białe kapsułki wypełnione białym lub prawie białym proszkiem lub lekko sprasowanym aglomeratem; rozmiar kapsułki – Nr 1.

Rimal, 10 mg + 10 mg: twarde, żelatynowe, niebieskie kapsułki wypełnione białym lub prawie białym proszkiem lub lekko sprasowanym aglomeratem; rozmiar kapsułki – Nr 1.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Zalecana dawka dobowa to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Dawkę poszczególnych substancji czynnych należy dostosować oddzielnie, w zależności od stanu pacjenta i uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego.

Jeśli konieczna okaże się zmiana dawkowania, należy indywidualnie dostosować dawkę amlodypiny i ramiprylu, a po określeniu nowych dawek można zastosować produkt Rimal w odpowiedniej mocy.

Maksymalna dawka dobowa wynosi jedną kapsułkę o mocy 10 mg + 10 mg.

#### *Pacjenci leczeni diuretykami*

Zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów ze względu na możliwość utraty płynów i (lub) elektrolitów. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Szczególne grupy pacjentów

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

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

Produktu Rimal nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

W celu określenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawkę ramiprylu i amlodypiny należy dostosowywać oddzielnie (szczegółowy opis ustalania dawek – patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych dla produktów zawierających pojedyncze substancje czynne). Rimal jest zalecany wyłącznie u pacjentów, u których podczas ustalania dawki podtrzymującej ramiprylu optymalna okazała się dawka nie mniejsza niż 5 mg. Dobową dawkę ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny:

- klirens kreatyniny >60 ml/min - nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 10 mg;
- klirens kreatyniny 30-60 ml/min - nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- klirens kreatyniny 10 - <30 ml/min - dawka początkowa to 1,25 mg, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg;
- pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani dializoterapii - ramipryl ulega dializie w małym stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg; produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu dializy.

Amlodypina nie ulega dializie, dlatego też należy zachować ostrożność stosując ją u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.4).

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

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawkę produktu złożonego należy określić po rozpoczęciu leczenia mniejszymi niż zazwyczaj dawkami poszczególnych substancji czynnych, które należy dostosowywać bardziej stopniowo ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rimal u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub wyniszczonych. Osobom w podeszłym wieku

można podawać zazwyczaj stosowane dawki amlodypiny, zaleca się jednak zachowanie ostrożności podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rimal u dzieci i młodzieży.

Dostępne dane dotyczące ramiprylu i amlodypiny opisane są w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, jednak nie ustalono szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Rimal należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułek nie wolno żuć ani rozgryzać.

### **4.3 Przeciwwskazania**

#### Dotyczące produktu leczniczego Rimal

- nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny, inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### Dotyczące ramiprylu

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jako skutek wcześniejszego zastosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA));
- pozaustrojowe metody leczenia, w których krew ma kontakt 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);
- niedociśnienie lub stan niestabilny hemodynamicznie;
- zaburzenia czynności wątroby;
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rimal 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 produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan - nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

#### Dotyczące amlodypiny

- 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.

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

Dotyczące ramiprylu

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl, w trakcie 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 punkt 4.3 i 4.6).

### *Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem*

- *Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni gwałtownym, znacznym niedociśnieniem i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub po 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 lub odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej);
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, w przypadku drugiej czynnej nerki;
- z niedoborem płynów lub elektrolitów, lub u których takie zaburzenie może wystąpić (w tym u pacjentów stosujących diuretyki);
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem;
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi niedociśnienie.

Na ogół zaleca się, aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór elektrolitów (u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy dokładnie rozważyć 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 (AIIIRA) 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.

- *Pacjenci z przemijającą lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego*

• *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku gwałtownego niedociśnienia*  
Rozpoczynanie leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

### Zabiegi chirurgiczne

Jeśli jest to możliwe, zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl, na dzień przed operacją.

### Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach stosowania produktu. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

(patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

#### Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy)

Istnieją doniesienia o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub widlagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną, jeśli pacjent już przyjmuje inhibitor ACE.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie ratunkowe, a następnie obserwować pacjenta co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym i trwałym ustąpieniu objawów. Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). U pacjentów tych występują bóle brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan 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 produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku hamowania ACE zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów, a także na inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

#### Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoadosteronizmem, ostrą niewydolnością serca, u osób w podeszłym wieku (>70 lat), pacjentów z zaburzeniami, takimi jak odwodnienie, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), heparynę, cyklosporynę, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Donoszono również o przypadkach hamowania czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów, aby umożliwić wykrycie leukopenii. Częstsze badania kontrolne należy wykonywać w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina) 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 pacjentów pozostałych ras.

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

### Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano przypadki występowania suchego, uporczywego kaszlu, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

### Dotyczące amlodypiny

#### Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

#### Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami wapnia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym, kontrolowanym placebo 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 niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz 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 rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki i zachowywać ostrożność, zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i uważna 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 tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

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

### Dotyczące ramiprylu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Leczenie pozaustrojowe, w którym krew ma kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysokoprzepływowe (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas*

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### *Cyklosporyna*

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

#### *Heparyna*

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

#### *Inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus)*

Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

*Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużych ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):* może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dotyczący diuretyków).

*Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu:* zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

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

*Sole litu:* inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać jego toksyczność. Należy kontrolować stężenie litu we krwi.

*Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:* mogą występować objawy hipoglikemii. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy:* możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wystąpienia hiperkaliemii.

*Inhibitory mTOR, racekadotryl, wildagliptyna:* jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

*Racekadotryl:* podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP), takich jak racekadotryl może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

### Dotyczące amlodypiny

#### Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

*Inhibitory CYP3A4:* jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może doprowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na amlodypinę. Kliniczne znaczenie tych zmian w farmakokinetyce może być większe u osób w podeszłym wieku. W związku z tym konieczna może być kontrola kliniczna i modyfikacja dawkowania. Ponieważ klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4, u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

*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 przyjmować amlodypiny jednocześnie z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może to zwiększać biodostępność leku, nasilając działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

*Dantrolen (we wlewie):* U zwierząt obserwowano zakończone zgonem migotanie komórek i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu. Z powodu ryzyka hiperkaliemii należy unikać podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów ze skłonnością do hipertermii złośliwej i leczonych z powodu hipertermii złośliwej.

#### Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny sumuje się z działaniem innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze.

*Takrolimus:* Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

*Cyklosporyna:* Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu



nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy kontrolować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

*Symwastatyna:* Jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg oraz symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie stężenia symwastatyny o 77%, w porównaniu do podawania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów otrzymujących amlodypinę, dawkę symwastatyny należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

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

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

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

Nie zaleca się stosowania produktu Rimal podczas karmienia piersią.

##### Ciąża

##### Dotyczące ramiprylu

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Inhibitory ACE przyjmowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywierają toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczny i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Dotyczące amlodypiny

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

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

##### Karmienie piersią

##### Dotyczące ramiprylu

Nie zaleca się stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, ponieważ dostępne są niewystarczające dane odnośnie jego stosowania w tym okresie (patrz punkt 5.2). Zaleca się

stosowanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza jeżeli karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

#### Dotyczące amlodypiny

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

#### Płodność

##### Dotyczące amlodypiny

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, które zaobserwowano podczas stosowania samego ramiprylu lub samej amlodypiny mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi dla produktu Rimal.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznan (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Ramipryl</b>	<b>Amlodypina</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	
	Rzadko	Zmniejszenie liczby leukocytów (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek	
	Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość
	Nieznana	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko		Reakcje nadwrażliwości

	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Anoreksja, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu w tym senność	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, brak czucia smaku, zaburzenia smaku	Omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatie obwodowe. W wyjątkowych przypadkach odnotowano zespół pozapiramidowy.
	Nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	Zaburzenia pozapiramidowe
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	
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz

			komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Niedociśnienie
	Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
	Nieznana	Objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność	
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko		Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zgonu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu w tym nieżyt żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, nieżyt 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 (w większości z cholestazą)
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, zwłaszcza 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, wykwit skórny, pokrzywka
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, onycholiza (oddzielenie się płytki paznokcia od łożyska)	
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub błon śluzowych, łysienie	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, ból mięśni	Obrzęk okolicy kostek
	Niezbyt często	Ból stawów	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból 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 rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przemijające zaburzenia wzrodu, 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, astenia, ból, złe samopoczucie
	Rzadko	Astenia	
Badania diagnostyczne	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu monitorowano w trakcie dwóch badań klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży w wieku 2-16 lat. Chociaż charakter i ciężkość występujących działań niepożądanych jest podobna do występujących u osób dorosłych, częstość następujących działań niepożądanych jest większa u dzieci:

- tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej nosa występowały często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i niezbyt często (tj.  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) u osób dorosłych;
- zapalenie spojówek występowało często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci, podczas gdy u osób dorosłych występowało rzadko (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );
- drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często (tj.  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) u dzieci, podczas gdy u osób dorosłych występowało rzadko (tj.  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u dzieci nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

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

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Dotyczące ramiprylu

Objawami przedawkowania inhibitorów ACE mogą być między innymi: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Należy monitorować stan pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zalecane postępowanie to usunięcie produktu z przewodu pokarmowego (wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

### Dotyczące amlodypiny

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest ograniczone.

#### *Objawy:*

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

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

#### *Leczenie:*

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga intensywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, które obejmuje monitorowanie czynności serca i oddychania, uniesienie kończyn oraz kontrolę objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich

stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc w zniesieniu blokującego wpływu amlodypiny na kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach skuteczne może być wykonanie płukania żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom do 2 godzin po zażyciu amlodypiny (w dawce 10 mg), prowadziło do znaczącego zmniejszenia 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: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia, kod ATC: C09BB07

#### Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozpad 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. Zazwyczaj reakcja na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym (populacja pacjentów z nadciśnieniem i zazwyczaj małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma istotnych zmian nerkowego przepływu osocza ani szybkości przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia zarówno w pozycji leżącej, jak 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. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle po 3-6 godzinach po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół osiągnięte po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w leczeniu długoterminowym, trwającym 2 lata.

Nagle odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Przeprowadzono badanie kontrolowane placebo (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 chorób sercowo-naczyniowych, zarówno pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), jak i pacjentów z cukrzycą i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL lub palenie papierosów).

W badaniu wykazano, że ramipryl istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zawałów mięśnia sercowego, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów, osobno i łącznie (pierwotne złożone punkty końcowe).

### Badanie HOPE: Główne wyniki

	Ramipryl	Placebo	Ryzyko względne (95% przedział ufności)	P
	%	%		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	<b>N = 4645</b>	<b>N = 4652</b>		
<b>Pierwotne złożone punkty końcowe</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zawał mięśnia sercowego	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Udar mózgu	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>				
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 oceniano wynik włączenia ramiprylu w dawce 10 mg do aktualnego schematu leczenia w porównaniu z placebo u 3577 pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (bez górnej granicy wieku), z przewagą chorych z cukrzycą typu 2 (oraz co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego) z prawidłowym ciśnieniem lub nadciśnieniem tętniczym. Analiza pierwotna wykazała, że u 117 (6,5%) chorych otrzymujących ramipryl i u 149 (8,4%) chorych otrzymujących placebo wystąpiła jawna nefropatia, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 24% (RRR 24%); 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednocześnie 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

Amlodypina jest antagonistą wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek 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 dławicy piersiowej, ale zmniejsza następstwa niedokrwienia w wyniku następujących dwóch sposobów działania:

- amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i w ten sposób zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać mięsień serca. Zważywszy na to, że częstość pracy serca nie ulega zmianie, takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen.
- 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 pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica odmienna lub dławica Prinzmetalą).

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, po podaniu amlodypiny nie występuje nagłe niedociśnienie.

U pacjentów z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia objawów dławicowych i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz zmniejsza częstość występowania napadów dławicowych i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z niekorzystnymi działaniami metabolicznymi ani ze zmianami stężenia lipidów. Amlodypina może być stosowana u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca*

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne z oceną wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu 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 klasy III-IV wg NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności ani ryzyka ocenianych łącznie śmiertelności i chorobowości związanych z niewydolnością serca.

W przedłużonej obserwacji, w długoterminowym kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2), u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA bez objawów klinicznych i bez obiektywnych cech sugerujących lub świadczących o obecności choroby niedokrwiennej serca, leczonych stałymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji stosowanie amlodypiny wiązało się ze zwiększeniem częstości obrzęku płuc.

### *Leczenie zapobiegające zawałowi serca (ALLHAT)*

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające zachorowalność i śmiertelność, nazwane badaniem ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) zostało przeprowadzone w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę

(inhibitor ACE) jako terapii pierwszego rzutu z leczeniem diuretykiem tiazydowym chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Randomizacją objęto łącznie 33 357 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 rozwoju choroby wieńcowej, taki jak: przebyty zawał mięśnia sercowego 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%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był łącznie oceniany zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem występowania pierwszorzędownego punktu końcowego między terapią opartą na amlodypinie a terapią opartą na chlorotalidonie: ryzyko względne (*relative risk*; RR) 0,98, 95% CI [0,90-1,07],  $p=0,65$ . Spośród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52],  $p<0,001$ ). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w śmiertelności ogólnej między grupami stosującymi amlodypinę i chlorotalidon, RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### *Dzieci i młodzież*

#### Dotyczące ramiprylu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z udziałem 244 dzieci z nadciśnieniem (73% z nadciśnieniem pierwotnym), w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci otrzymywali zarówno małe, średnie jak i duże dawki ramiprylu w celu osiągnięcia stężeń ramiprylatu w osoczu odpowiadających zakresowi dawek dla dorosłych 1,25 mg, 5 mg i 20 mg w zależności od masy ciała. Po 4 tygodniach nie osiągnięto końcowego punktu badania, jakim było zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast ramipryl w największej dawce zmniejszył ciśnienie rozkurczowe krwi. Zarówno średnie jak i duże dawki ramiprylu znacząco zmniejszyły skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem.

Tego działania nie zaobserwowano w czasie stopniowego zwiększania dawki ramiprylu w 4-tygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, przerwany badaniu z udziałem 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (75% z nadciśnieniem pierwotnym), gdzie zaobserwowano niewielki efekt z odbicia zarówno dla ciśnienia skurczowego krwi jak i rozkurczowego, lecz nie był to statystycznie istotny powrót do stanu początkowego dla wszystkich trzech badanych dawek, małej dawki (0,625 mg-2,5 mg), średniej dawki (2,5 mg-10 mg), dużej dawki (5 mg-20 mg) ramiprylu zależnie od masy ciała. U dzieci i młodzieży ramipryl nie wykazuje liniowej charakterystyki odpowiedzi w zależności od podanej dawki.

#### Dotyczące amlodypiny

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 znacząco skuteczniej niż placebo. Różnica między tymi dwiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano odległego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również, jaka jest odległa skuteczność amlodypiny leczonych dzieci w aspekcie zmniejszenia 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 z moczu ustalono, że

wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56%, spożycie pokarmu nie miało znaczącego wpływu na wchłanianie. 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*

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

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

Metabolity ulegają wydaleniowi 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.

#### *Karmienie piersią:*

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. Skutkuje to podwyższeniem stężenia ramiprylatu w osoczu, które obniża 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, w wyniku czego stężenie ramiprylu w osoczu wzrasta. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała >10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko i intensywnie metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ( $p < 0,01$ ) i dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących różne dawki.

Całkowite narażenie na lek u dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc. było porównywalne do narażenia u dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg. Dawka 0,2 mg/kg mc. u dzieci powodowała całkowite narażenie na lek większe niż podanie maksymalnej zalecanej dawki dobowej 10 mg osobom dorosłym.

#### *Amlodypina*

#### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu 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%. Na biodostępność amlodypiny nie wpływa obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Około 97% amlodypiny obecnej w krążeniu jest związana z białkami osocza. Stan stacjonarny w osoczu występuje po 7-8 dobach leczenia.

#### *Metabolizm i eliminacja*

Amlodypina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% związku macierzystego i 60% metabolitów jest wydalanych z moczem. Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 30-50 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Czas niezbędny 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 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 badanej grupy wiekowej.

##### Dzieci i młodzież

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 dwa razy na dobę. 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. u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w zakresie ekspozycji. Dane dotyczące dzieci poniżej 6 lat są ograniczone.

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

#### Dotyczące ramiprylu

Doustne podawanie ramiprylu nie wykazywało ostrej toksyczności u gryzoni i psów.

Badania skutków długotrwałego podawania doustnego ramiprylu zostały przeprowadzone na szczurach, psach i małpach. Zmiany w stężeniu elektrolitów w osoczu i zmiany w obrazie krwi wystąpiły u wszystkich trzech gatunków. Farmakodynamiczne działanie ramiprylu było widoczne w znaczącym powiększeniu się aparatu przykłębuszkowego u psa i małpy po podaniu dawki 250 mg/kg na dobę. Szczury, psy i małpy tolerowały dawki dobowe wynoszące odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg na dobę bez żadnych działań niepożądanych.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach nie wykazały działań teratogennego. Zarówno u samców, jak i u samic szczura nie stwierdzono zaburzeń płodności.

Podawanie ramiprylu samicom szczura w okresie płodowym i laktacji w dawkach 50 mg/kg mc. na dobę i większych spowodowało nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych) u potomstwa.

Szeroko zakrojone badania mutagenności przeprowadzone przy użyciu kilku systemów badawczych nie wykazały mutagennego lub genotoksycznego działania ramiprylu. U bardzo młodych szczurów po podaniu pojedynczych dawek ramiprylu obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

### Dotyczące amlodypiny

#### *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.

#### *Zaburzenia 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 na dobę (czyli w dawkach 8 razy większych\* od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg, licząc w mg/m<sup>2</sup>). W innym badaniu prowadzonym u szczurów, w którym samcom szczura przez 30 dni podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg, stwierdzono zmniejszone stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu oraz zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

#### *Rakotwórczość, mutageneza*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w diecie przez okres 2 lat, w stężeniach odpowiadających dawce dobowej 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc., nie uzyskano dowodów na działanie rakotwórcze. Największa dawka (w przypadku myszy podobna, a w przypadku szczurów dwa\* razy większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej 10 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>) 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.

\*Uwzględniając masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloz  
Krospowidon (typ B)  
Glicerolu dibehenian

Oślonka kapsułki:

Rimal, 5 mg + 5 mg, Rimal, 10 mg + 10 mg:

wieczko:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygotyna (E132)

korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygotyna (E132)

Rimal, 5 mg + 10 mg:

wieczko:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygotyna (E132)

korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Rimal, 10 mg + 5 mg:

wieczko:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Opakowanie zawiera 30, 60 lub 90 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pełplińska 19

83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Rimal, 5 mg + 5 mg

Pozwolenie nr 23832

Rimal, 5 mg + 10 mg

Pozwolenie nr 23833

Rimal, 10 mg + 5 mg  
Pozwolenie nr 23834

Rimal, 10 mg + 10 mg  
Pozwolenie nr 23835

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.03.2017 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2021 r.

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

04.08.2022 r.