

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Egiramlon, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:  
Otoczka kapsułki twardej o mocy 5 mg + 5 mg zawiera czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E 129) w następującej ilości:  
0,0288 mg w korpusie kapsułki oraz 0,0192 mg w wieczku kapsułki.

Egiramlon, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:  
Otoczka kapsułki twardej o mocy 5 mg + 10 mg zawiera azorubinę, karmiozynę (E 122) w następującej ilości:  
0,2542 mg w wieczku kapsułki.

Egiramlon, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:  
Otoczka kapsułki twardej o mocy 10 mg + 5 mg zawiera czerwień Allura AC-FD&C Red 40 (E 129) w następującej ilości:  
0,0384 mg w wieczku kapsułki.

Egiramlon, 10 mg + 10 mg kapsułki, twarde:  
Otoczka kapsułki twardej o mocy 10 mg + 10 mg zawiera azorubinę, karmiozynę (E 122) w następującej ilości:  
0,3813 mg w korpusie kapsułki oraz 0,2542 mg w wieczku kapsułki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułki, twarde

Egiramlon, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 2, z nieprzezroczystym, w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) korpusem i nieprzezroczystym, w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

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

Twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z nieprzezroczystym, w kolorze cielistym (jasnoróżowym) korpusem i nieprzezroczystym, w kolorze kasztanowym wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z nieprzezroczystym, cielistego koloru korpusem i nieprzezroczystym w kolorze ametystowym (ciemnoróżowym) wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

Egiramlon, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Twarde, żelatynowe kapsułki samozamykające się typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z nieprzezroczystym, koloru kasztanowego korpusem i nieprzezroczystym, koloru kasztanowego wieczkiem, wypełnione białym lub niemal białym granulem.

### **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### Dawkowanie

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

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia nadciśnienia. Jeśli konieczna okaże się zmiana dawki, należy określić oddzielnie odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych i dopiero po dostosowaniu dawki każdej z substancji można rozważyć zastosowanie produktu Egiramlon.

Egiramlon można stosować wyłącznie u pacjentów, u których podczas dostosowywania dawki poszczególnych substancji czynnych, dawki 5 mg ramiprylu i 5 mg amlodypiny stanowiły najmniejsze skuteczne dawki.

##### Dorośli

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

#### Szczególne grupy pacjentów:

##### Zaburzenia czynności wątroby

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem można rozpocząć wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka wynosi 2,5 mg na dobę. U takich pacjentów nie należy stosować produktu leczniczego Egiramlon, ponieważ zawiera dawkę ramiprylu większą niż 2,5 mg.

##### Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

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

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

- jeśli klirens kreatyniny wynosi  $< 60$  ml/min oraz u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem Egiramlon jest zalecany tylko u pacjentów, u których zmieniono optymalną dawkę podtrzymującą ramiprylu na 5 mg podczas dostosowywania dawki ramiprylu.

U pacjentów dializowanych produkt leczniczy należy podawać kilka godzin po zakończeniu dializy.

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

##### Osoby w podeszłym wieku

Osobom w podeszłym wieku można podawać zalecane dawki amlodypiny, należy jednak zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

##### Pacjenci leczeni produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan

Leku Egiramlon nie wolno podawać jednocześnie z sakubitrylem+walsartanem ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego, w przypadku stosowania inhibitora ACE z sakubitrylem+walsartanem.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Egiramlon przez co najmniej 36 godzin od zakończenia stosowania sakubitrylu+walsartanu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Dzieci i młodzież

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

### Sposób podawania

Kapsułka twarda, podanie doustne.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

### Związane z ramiprylem:

- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA))
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5)
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ramiprylu nie wolno stosować u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie
- jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem+walsartanem, ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.4 i 4.5)

### Związane z amlodypiną:

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

### Związane z produktem leczniczym Egiramlon:

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

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

### Związane z ramiprylem:

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Ciąża*

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

### *Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia*

- Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron  
Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wtedy, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki. Znaczącą aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:
  - z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
  - z niewyównaną zastoinową niewydolnością serca
  - z istotnym hemodynamicznie zaburzeniem napełniania lub odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej)
  - z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
  - z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki)
  - z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
  - poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi hipotensję.

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

- Z przemijającą lub trwałą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego.
- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku znacznego niedociśnienia.  
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

### 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.

### Zabiegi operacyjne

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

### Monitorowanie czynności nerek

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

#### Obrzęk naczynioruchowy

Leczenie skojarzone inhibitorem ACE (np. ramiprylem) oraz sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Egiramlon do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu+walsartanu. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Egiramlon nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem+walsartanem do 36 godzin od zażycia ostatniej dawki produktu leczniczego Egiramlon (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów NEP (np. racekadotrylu) i inhibitorów ACE (np. ramiprylu) może również zwiększać ryzyko obrzęku naczyniowego (patrz punkt 4.5). Dlatego konieczna jest dokładna ocena stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem) u pacjentów przyjmujących ramipryl.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny), np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus lub wildagliptyny.

W przypadku obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić.

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

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

#### Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania

Podczas stosowania inhibitorów ACE zwiększa się prawdopodobieństwo oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

#### Hiperkaliemia

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

#### Hiponatremia

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

#### Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko opisywano neutropenię/agranulocytozę, jak również trombocytopenię i niedokrwistość i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych

---

doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty 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 pozostałych.

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

#### Kaszel

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

#### Związane z amlodypiną:

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### *Niewydolność serca*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### Inne

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

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

### Związane z ramiprylem

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

### Leczenie skojarzone przeciwwskazane

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony o dużej przepuszczalności (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko 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 (np. ramiprylu) z sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne zahamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Egiramlon wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu+walsartanu. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem+walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Egiramlon (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### Środki ostrożności

*Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, takrolimus, cyklosporyna):* może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

*Trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem (kotrimoksazol):*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE z trimetoprimem lub trimetoprimem w skojarzeniu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) obserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

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

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

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

*Sole litu:* inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane.

*Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:* mogą występować objawy hipoglikemii. Należy monitorować glikemię.

---

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

#### *Inhibitory mTOR lub wildagliptyna*

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyny. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Inhibitory neprylizyny (NEP)*

Opisywano zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (np. ramiprylu) i inhibitorów NEP (racekadotrylu) (patrz punkt 4.4).

#### Związane z amlodypiną:

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

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

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

##### - Leki indukujące 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 tętnicze i rozważyć dostosowanie dawki.

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

##### Dantrolen (w infuzji)

U zwierząt obserwowano zakończone zgonem migotanie komór i zapaść krążeniową, związane z hiperkalemią po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu. Z powodu ryzyka hiperkalemii zaleca się unikanie 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 nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze.

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

### Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku jednoczesnego podawania z amlodypiną. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby modyfikacji jego dawki.

### Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

### Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano różnego stopnia zwiększenie minimalnych stężeń cyklosporyny przed kolejną dawką (średnio 0%-40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych amlodypiną należy rozważyć monitorowanie stężeń cyklosporyny i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

### Symwastatyna

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

#### Związane z ramiprylem

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Związane z amlodypiną

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na płodność po podaniu wysokich dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane

jedynie w przypadku gdy nie można zastosować innego bezpiecznego leku lub gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

#### Karmienie piersią

##### Związane z ramiprylem

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

##### Związane z amlodypiną

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/ przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

#### Płodność

##### Związane z amlodypiną

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 badaniu na szczurach stwierdzono niekorzystny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Ramipryl

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

##### Amlodypina

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

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

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  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)

Nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych)

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Częstość</b>	<b>Ramipryl</b>	<b>Amlodypina</b>
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	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne
	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomo-anafilaktyczne, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	
	Niezbyt często	Anoreksja, zmniejszenie apetytu	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżony nastrój, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność, depresja
	Rzadko	Stan splątania	Splątanie
	Nieznana	Zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zawroty głowy	Ból głowy, zawroty głowy, senność (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi	
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie mięśni, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, węch opaczny	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szum uszny
	Rzadko	Zaburzenia słuchu, szum uszny	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu,	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)

		kołatanie serca, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
	Niezbyt często	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Niedociśnienie
	Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń	
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
	Nieznana	Zjawisko 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 zaostrenie astmy, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzuszej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Nudności, ból brzucha, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień ( w 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	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej

		zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej	
	Rzadko	Zapalenie języka	
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
	Nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	Żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		Żółtaczką*, zapalenie wątroby*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
	Nieznana	Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (bardzo rzadko zakończone zgonem)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w szczególności 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, pokrzywka
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka,	

		oddzielenie paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości na światło	Obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczne martwicze 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 martwicze 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, zwiększenie diurezy, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania 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

\*Najczęściej z cholestazą

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Związane z ramiprylem:

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być między innymi: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźną hipotensją, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowłady i porażenna niedrożność jelit. Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

##### Związane z amlodypiną:

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano przypadek znacznego i prawdopodobnie długotrwałego obniżenia ciśnienia, przechodzącego we wstrząs i zakończony zgonem.

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

#### Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga intensywnego postępowania kardiologicznego, które obejmuje regularne monitorowanie funkcji układu krążenia i oddechowego, uniesienie kończyn oraz kontrolę objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego krwi, mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może skutecznie zadziałać, znosząc blokujący wpływ amlodypiny na kanały wapniowe.

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

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

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania ramiprylu:

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne ramiprylu

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

U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Maksymalny

efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3-6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalny efekt obniżający ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3-4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

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

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

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

### Dzieci i młodzież

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

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

#### Mechanizm działania amlodypiny:

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

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

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

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

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

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

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niekorzystnymi działaniami metabolicznymi ani nie powoduje zmian w stężeniach lipidów. Lek może być stosowany u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczaniową.

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej, przeprowadzone z udziałem 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 digoksyne, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności ani złożonego ryzyka śmiertelności i chorobowości na skutek niewydolności serca.

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

#### Leczenie mające na celu zapobieganie zawałowi serca (badanie ALLHAT)

Przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją, dotyczące chorobowości i śmiertelności, nazwane badaniem ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), w celu porównania nowszych terapii farmakologicznych: podawanie amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego wyboru, z leczeniem diuretykiem tiazydowym, chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Randomizacją objęto łącznie 33357 osób z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lub więcej lat, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, taki jak: przebyty zawał serca lub udar mózgu (>6 miesięcy przed włączeniem do badania), inna udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w sumie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany na podstawie elektrokardiogramu lub echokardiografii (20,9%), aktualne palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował chorobę wieńcową zakończoną zgonem lub zawał serca nie zakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem występowania pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: ryzyko względne (RR) 0,98, 95% przedział ufności (CI) [0,90-1,07], p=0,65. Odnośnie drugorzędowego punktu końcowego, 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 całkowitej pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem, RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

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

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

Różnica między tymi 2 dawkami nie była istotna statystycznie.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Ramipryl:

#### Wchłanianie

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

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

#### Dystrybucja

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 wydalaniu 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.

#### *Zaburzeni czynności nerek (patrz punkt 4.2).*

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest obniżone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd podwyższenie stężenia ramiprylatu w osoczu, obniżające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek obniżenia aktywności esteraz wątrobowych i stężenie ramiprylu w osoczu wzrasta. Maksymalne stężenia ramiprylatu u tych pacjentów nie różnią się jednak od występującego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Karmienie piersią*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Amlodypina:

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

Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

#### *Biotransformacja/ eliminacja*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *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 2 razy dziennie. U dzieci w wieku 6-12 lat i u młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/godz. u chłopców i 16,4 i 21,3 l/godz. dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność międzysobniczą w zakresie ekspozycji. Dane dotyczące dzieci poniżej 6. roku życia są ograniczone.

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

#### Związane z ramiprylem:

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

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

U psów i małp począwszy od dawki 250 mg/kg/d stwierdzono znaczny przerost aparatu przykłębuszkowego, będący wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu. Szczury, psy i małpy tolerowały odpowiednio dawki 2, 2,5 i 8 mg/kg m.c./d bez szkodliwych efektów. U bardzo młodych szczurów obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek po podaniu pojedynczej dawki ramiprylu.

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

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

Podawanie ramiprylu w dawce 50 mg/kg m.c. lub wyższej samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji wywoływało nieodwracalne uszkodzenie nerek (rozdęcie miedniczek) u potomstwa. Szeroko zakrojone badania mutagenności z użyciem wielu układów testowych nie wykazały, by ramipryl miał właściwości mutagenne lub genotoksyczne.

#### Związane z amlodypiną:

Toksyczność reprodukcyjna

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

#### 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/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 bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg, stwierdzono zmniejszone stężenia folikulotropiny i testosteronu w osoczu oraz zmniejszenie gęstości plemników i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

#### Rakotwórczość, mutageneza

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

\*Licząc wagę ciała pacjenta jako 50 kg.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Zawartość kapsułki

Krospowidon  
Hypromeloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Glicerolu dibehenian

Egiramlon, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde:

#### Otoczka kapsułki (5 mg + 5 mg)

##### *Korpus i wieczko*

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

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

#### Otoczka kapsułki (5 mg + 10 mg)

##### *Korpus*

Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

##### *Żelatyna*

##### *Wieczko*

Azorubina, karmioizyna (E 122)- 0,2542 mg w wieczku  
Indygotyna – FD&C Blue2 (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna

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

Otoczka kapsułki (10 mg + 5 mg)

*Korpus*

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

*Wieczko*

Błękit brylantowy FCF-FD&C Blue 1 (E 133)

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

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Egiramlon, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde:

Otoczka kapsułki (10 mg + 10 mg)

*Korpus i wieczko*

Azorubina, karmiozyna (E 122)- 0,3813 mg w korpusie, 0,2542 mg w wieczku

Indygotyna- FD&C Blue 2 (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28, 30, 56, 60, 90 lub 100 kapsulek twardej w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

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

---

PROTERAPIA Spółka z o.o.  
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D  
02-146 Warszawa

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

Pozwolenie nr 19611, 19612, 19613, 19614

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

18.01.2012/12.05.2017

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

23.06.2022