

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Amrap, przygotowane do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Przewlekłe nadciśnienie tętnicze jest ciężkim schorzeniem, dotyczącym od 20% do 50% populacji osób dorosłych w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dabrowa 2011). Częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest znacząco większa w Europie Wschodniej (około 65%) w porównaniu z Europą Zachodnią. Schorzenie to występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób w podeszłym wieku i dotyczy więcej niż 60% osób w wieku powyżej 65 lat (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na ciśnienie tętnicze krwi mogą mieć wpływ uwarunkowania genetyczne (wiek, rasa, płeć, wywiad rodzinny) oraz czynniki behawioralne (palenie tytoniu, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, nadmierne spożycie soli) (Lyra 2012). Wysokie ciśnienie krwi zazwyczaj nie daje objawów klinicznych. Jeżeli jednak, utrzymuje się przez dłuższy czas, może być szkodliwe dla organizmu powodując różne powikłania. Wysokie ciśnienie krwi może uszkadzać serce i naczynia krwionośne, prowadząc do ciężkich zaburzeń serca i naczyń krwionośnych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub nawet zgon (Bielecka-Dabrowa 2011). Innym powikłaniem będącym następstwem przewlekłe utrzymującego się wysokiego ciśnienia krwi jest uszkodzenie nerek, które może prowadzić do ich niewydolności. Wysokie ciśnienie krwi uważa się za główny czynnik ryzyka zgonu na świecie, powodujący szacunkowo 7,5 miliona zgonów rocznie (13% wszystkich zgonów) (Reklaitiene 2012).

### **VI.2.2 Podsumowanie dotyczące korzyści wynikających z leczenia**

- Aktualne (złote) standardy leczenia

Leczenie wysokiego ciśnienia krwi jest złożone i indywidualnie dostosowane do każdego pacjenta. Zmiany w stylu życia powinny być pierwszym etapem leczeniem u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi. W celu oceny skuteczności wprowadzonych zmian w stylu życia ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane (Ng 2012).

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) zaleca zmiany w stylu życia, które obejmują zmniejszenie masy ciała, aktywność fizyczną, ograniczenie spożycia soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz spożywanie owoców i warzyw u osób z granicznym prawidłowym ciśnieniem tętniczym (JNC 2004). Farmakoterapia na ogół jest zarezerwowana dla pacjentów, którzy niewystarczająco reagują na zmiany w stylu życia i wymagają niezwłocznego leczenia farmakologicznego. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension, ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC), grupy terapeutyczne leków znanych jako leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, inhibitory ACE), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego), antagoniści receptora angiotensyny i  $\beta$ -adrenolityki mogą być brane pod uwagę podczas rozpoczynania i podtrzymania leczenia wysokiego ciśnienia krwi. Żaden lek nie jest szczególnie zalecany w monoterapii, jednak każdy z tych leków może być preferowany w zależności od określonych sytuacji (Fagard 2010). U zdecydowanej większości pacjentów skuteczna kontrola ciśnienia krwi może zostać osiągnięta jedynie przez podawanie co

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*  
10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg +2,5 mg

---

najmniej dwóch leków. Ponadto wykazano, że łączne podawanie dwóch substancji z dowolnych dwóch grup terapeutycznych obniża ciśnienie tętnicze skuteczniej niż podwojenie dawki leku w monoterapii. Połączenie leków szczególnie rekomendowane to: inhibitor ACE lub antagonistą receptora angiotensyny z antagonistą wapnia lub z lekiem moczopędnym. Nie mniej niż 15% do 20% pacjentów potrzebuje więcej niż dwóch leków do osiągnięcia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Gdy wymagane są trzy leki, zalecane jest podanie leku blokującego układ renina-angiotensyna z antagonistą wapnia oraz z diuretykiem tiazydowym. Jednakże przed wyborem odpowiedniej terapii powinny być zawsze brane pod uwagę indywidualne potrzeby pacjenta, jak również obecne czynniki ryzyka.

- W przypadku, gdy produkt leczniczy pasuje do schematu terapeutycznego

Zgodnie z wytycznymi ESH i ESC, połączenie leków szczególnie zalecane u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi, obejmują: inhibitor ACE lub antagonistą receptora angiotensyny z antagonistą wapnia lub z lekiem moczopędnym (Fagard 2010). Skuteczność i bezpieczeństwo łączenia różnych inhibitorów ACE z antagonistą wapnia potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Komplementarne mechanizmy działania amlodypiny i ramiprylu zapewniają lepszą skuteczność w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi lekami oraz zapewniają korzystny profil bezpieczeństwa.

- Standard wobec którego oceniano lek: liczba pacjentów w głównych badaniach osiowych (pivotal studies) i schematy leczenia

W jednym z najważniejszych badań porównujących połączenie amlodypiny i ramiprylu z leczeniem amlodypiną w monoterapii (Miranda 2008), pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi otrzymywali amlodypinę i ramipryl w dawce 2,5 mg+2,5 mg lub amlodypinę w dawce 2,5 mg, dawki były zwiększane w zależności od ciśnienia tętniczego do 5 mg +5 mg, następnie do 10 mg + 10 mg (amlodypina i ramipryl) oraz 5 mg, a następnie 10 mg (amlodypina). Łącznie 222 pacjentów w wieku od 40 do 79 lat wzięło udział w badaniu; Do grupy stosującej łączenia dwóch substancji czynnych - grupa FDC (ang. fixed dose combination), włączono 117 pacjentów [średnia dawka 7,60 + 7,60 mg]; Do grupy stosującej monoterapię - 105 pacjentów [średnia dawka 7,97 mg]).

Przeprowadzono również badania oceniające schematy leczenia amlodypiną i ramiprylem w monoterapii w porównaniu z placebo lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi oraz badania oceniające korzyść ze dodania amlodypiny i ramiprylu do leczenia monoterapią innymi lekami.

W innym badaniu porównywane było leczenie amlodypiną w dawce od 2,5 mg do 10 mg/dobę lub lizynoprylem (inhibitor ACE) w dawce od 10 mg do 40 mg/dobę jako leczenie pierwszego rzutu, z diuretykiem - chlortalidonem w dawce od 12,5 mg do 25 mg/dobę u 33 357 pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi, w wieku 55 lat lub starszych. Średni czas trwania badania wynosił 4,9 lat (ALLHAT 2002).

Kolejne badanie oceniało skuteczność stosowania amlodypiny u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi oraz cukrzycą (60-75 lat) (Kloner 2008). Pacjenci otrzymywali kwinapryl

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*  
10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg + 2,5 mg

---

w dawce 20 mg/dobę plus placebo lub losartan w dawce 50 mg/dobę plus placebo. Dawkę stopniowo zwiększano przez 4 tygodnie odpowiednio do 40 mg lub 100 mg (w razie konieczności). W 8 tygodniu włączono do leczenia amlodypinę w dawce 5 mg/dobę lub placebo na kolejne 12 tygodni, następnie zwiększono dawkę do 10 mg w 14 tygodniu, jeśli nie osiągnięto docelowego ciśnienia krwi. Skuteczność tego leczenia była oceniana u 411 pacjentów (amlodypina 211 pacjentów, placebo 200 pacjentów).

Jedno z badań dla ramiprylu przeprowadzono z udziałem 642 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali raz na dobę felodypinę o przedłużonym uwalnianiu (ang. extended release, ER: 2,5 mg), ramipryl (2,5 mg) lub felodypinę ER + ramipryl (2,5 mg + 2,5 mg) przez 12 tygodni (Poisson 1996). W innym badaniu, do którego włączono 9297 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z grupy podwyższonego ryzyka chorób sercowo - naczyniowych, w tym z wysokim ciśnieniem tętniczym (Yusuf 2000). Ramipryl w dawce 10 mg raz na dobę lub placebo były dołączane do standardowej terapii, średni okres obserwacji w badaniu wynosił 5 lat.

- Wyniki

Wyniki jednego z ważniejszych badań ujawniły, że poprawa ciśnienia krwi była znacznie większa przy ustalonym połączeniu amlodypiny i ramiprylu niż monoterapia amlodypiną (Miranda 2008). Obydwa schematy leczenia były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie śmiertelności całkowitej pomiędzy leczeniem opartym na amlodypinie i leczeniem opartym na chlortalidonie (ALLHAT 2002). Ponadto, w badaniu przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, stosujących amlodypinę docelowe ciśnienie krwi było osiągnięte u 27,5% pacjentów, gdy włączono amlodypinę do monoterapii kwinaprylem lub losartanem, w porównaniu z 12,5% pacjentów, u których zastosowano placebo (Kloner 2008).

Obniżenie ciśnienia krwi przy zastosowaniu skojarzenia ramiprylu i felodypiny było znacząco większe niż dla monoterapii felodypiną ER (Poisson 1996). Również liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa po zastosowaniu leczenia dwoma lekami w porównaniu do monoterapii felodypiną ER lub monoterapii ramiprylem. Ponadto ramipryl istotnie zmniejszał częstość występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu w porównaniu z grupą placebo gdy oba leki dołączano do standardowej terapii. (Yusuf 2000).

- Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, które mogą mieć wpływ na skuteczność stosowania

Po przeszukaniu stron internetowych krajowego Urzędu Rejestracji i Europejskiej Agencji Leków, jak również aktualnych publikacji literatury naukowej, nie znaleziono informacji z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu mogących mieć wpływ na skuteczność stosowania.

### VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści leczenia

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny i ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę te informacje, Amrap nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych amlodypiny liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych biorących udział w badaniu była niewystarczająca, aby stwierdzić czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Inne odnotowane kliniczne doświadczenie nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi.

Podczas ustalania dawki dla pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. Z uwagi na większą częstość upośledzenia czynności wątroby, nerek i funkcji serca oraz innych współistniejących chorób lub równolegle stosowanej innej terapii lekowej u pacjentów w podeszłym wieku dawkowanie zwykle zaczyna się od dolnej granicy zakresu dawkowania.

Nie wykonano kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE było związane z toksycznym wpływem na ciążę zarówno u zwierząt jak i u ludzi, Amrapu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka kobiecego, natomiast dane dla ramiprylu nie są rozstrzygające. Z tego powodu produktu leczniczego Amrap nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Tak jak inne inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych ras.

### VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

#### Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (znaczące zmniejszenie stężenia białych krwinek)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w stężeniu białych krwinek są rzadkie (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów).	Monitorowanie wczesnych objawów, takich jak: większa podatność na zakażenia objawiająca się bólem gardła i gorączką, co może sugerować wczesny rozwój zaburzeń krwi. W przypadku wystąpienia powyższych objawów w okresie stosowania produktu leczniczego Amrap, pacjent powinien poinformować lekarza, który zadecyduje czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi. Lekarz zdecyduje czy skierować

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*  
10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg + 2,5 mg

		pacjenta na badania krwi i na podstawie uzyskanych wyników, podejmie decyzję o ewentualnym przerwaniu stosowania leku.
Duże stężenie potasu we krwi	Zwiększenie stężenia potasu we krwi występuje często (może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 10 pacjentów). Gdy stężenie potasu we krwi jest bardzo duże, może spowodować zaburzenia rytmu serca a w ciężkich przypadkach może prowadzić do zatrzymania akcji serca i zgonu.	Monitorowanie stężenia potasu we krwi u chorych z grupy ryzyka.
Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenie nerwów może mieć różny stopień nasilenia od łagodnego uczucia mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnego uszkodzenia w najcięższych przypadkach. Wczesne objawy zwykle ustępują lub zmniejszają się po dostosowaniu dawki lub przerwaniu leczenia.	Monitorowanie wczesnych objawów, takich jak mrowienie i zaburzenia czucia.
Ciężkie zaburzenia serca	Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów. Obejmują one ciężkie stany związane z nieregularnym biciem serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawału mięśnia sercowego.	Nie zawsze można przewidzieć te działania niepożądane u pacjentów stosujących Amrap. Jednakże u pacjentów z grupy ryzyka, np. po zawale mięśnia sercowego, lekarz może podjąć decyzję o nie przepisaniu produktu leczniczego Amrap, w związku z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca.

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*  
10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg +2,5 mg

Zapalenie trzustki	Może dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból brzucha, który może promieniować do pleców. W ciężkich przypadkach, zapalenie trzustki może prowadzić do zgonu.	Nie zawsze można przewidzieć to działanie niepożądane u pacjentów stosujących Amrap. Jednakże pacjent powinien być świadomy, że ból brzucha występujący podczas leczenia produktem leczniczym Amrap może być związany z zapaleniem trzustki i powinien poinformować lekarza jeżeli wystąpi, aby zapobiec poważnym komplikacjom.
Obrzęk (obrzęk naczynioruchowy)	Może to być reakcja alergiczna i może dotyczyć 1 do 100 pacjentów. Obrzęk zazwyczaj pojawia się wokół oczu i ust. Czasami obejmuje dłonie, stopy i gardło (w następstwie może on powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu). Mogą również wystąpić zmiany skórne takie jak pokrzywka lub zaczerwienie, które mogą być bolesne i swędzące. Zagrożająca życiu niedrożność dróg oddechowych może wystąpić w przypadku obrzęku gardła. Obrzęk może również wystąpić w jelitach, w takim przypadku, pacjenci mogą zgłaszać ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów). Ciężki obrzęk może ograniczyć światło jelit.	Nie zawsze można przewidzieć to działanie niepożądane u pacjentów stosujących Amrap zwłaszcza gdy pacjent nie wie, że jest uczulony na amlodypinę lub ramipryl. Pacjent powinien poinformować lekarza o trudnościach w oddychaniu lub przełykaniu, jak również o bólu brzucha, nudnościach i wymiotach w celu zapobiegania poważnym komplikacjom.
Ostra niewydolność nerek	To działanie niepożądane może dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Zazwyczaj występuje u pacjentów	Nie zawsze można przewidzieć to działanie niepożądane u pacjentów przyjmujących Amrap. Jednakże u pacjentów z grupy ryzyka lekarz może zdecydować o nie przepisaniu

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*  
10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg +2,5 mg

	z zaburzeniami czynności nerek i (lub) z innymi istniejącymi chorobami, np. serca lub po przeszczepie nerek i równocześnie przyjmujących Amrap.	produktu leczniczego Amrap, ponieważ pacjenci Ci są bardziej narażeni na działania niepożądane ze strony nerek.
--	---	---

### Ważne potencjalne ryzyka

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo</b>
Nieprawidłowości komórek krwi (niezdolność do wytworzenia wszystkich komórek krwi, bardzo małe stężenie wszystkich komórek krwi, niedokrwistość w wyniku uszkodzenia czerwonych krwinek)	Pacjenci przyjmujący Amrap mogą być w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju ciężkich nieprawidłowości komórek krwi. Zaburzenia te obejmują niezdolność do produkcji wszystkich komórek krwi, bardzo małe stężenie wszystkich rodzajów krwinek, niedokrwistość wynikającą z uszkodzenia krwinek czerwonych. Wszystkie wymienione wyżej działania niepożądane występowały z nieznaną częstością.
Ciężkie reakcje alergiczne	Jak każdy lek, lek Amrap może wywoływać reakcje alergiczne u pacjentów z nadwrażliwością. Zazwyczaj reakcje te są łagodne, np. reakcje skórne (pokrzywka, wysypka, świąd), czasami mogą być ciężkie i związane z objawami ogólnymi, takimi jak: trudności w oddychaniu, obrzęki, zmniejszenie ciśnienia krwi. Mogą również wystąpić ciężkie reakcje skórne (patrz poniżej - Ciężkie choroby skóry). Ciężkie reakcje alergiczne występują z nieznaną częstością.
Zmniejszony przepływ krwi w mózgu, mogący prowadzić do udaru mózgu	Pacjenci przyjmujący Amrap mogą być w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju schorzeń związanych z obniżonym przepływem krwi w naczyniach doprowadzających krew do mózgu, co może doprowadzić do udaru mózgu. To działanie niepożądane występuje z nieznaną częstością.
Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby związane z zaburzeniami przepływu żółci lub obumieraniem komórek wątroby	Można przypuszczać, że ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby i równocześnie przyjmującymi Amrap. Wczesne objawy mogą charakteryzować się zażółceniem skóry lub białkówki oczu, gorączką, dreszczami, zmęczeniem, utratą apetytu, bólem brzucha, nudnościami. Ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby występowały z nieznaną częstością.

Amrap, kapsułka, twarda  
*Ramiprilum + Amlodipinum*

10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg +2,5 mg

Ciężkie choroby skóry (takie jak: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzyca)	Ciężkie reakcje alergiczne skórne, mogą rozwinąć się u pacjentów z nadwrażliwością. Znane są jako zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka lub pęcherzyca, i mogą objawiać się pęcherzami skóry, ust, oczu i genitaliów. Wczesne objawy obejmują gorączkę, objawy ze strony oka oraz czerwone i niebieskie plamy na skórze. W bardzo ciężkich przypadkach wymienione działania niepożądane mogą prowadzić do zgonu. Ciężkie reakcje skórne występują z nieznaną częstością.
Potencjalna interakcja amlodypiny z dantrolenem (podawanym we wlewie), która może doprowadzić do dużego stężenia potasu we krwi	Interakcja obserwowana również z innymi podobnymi lekami. Niezbędne jest dodatkowe potwierdzenie dla łączenia amlodypiny i ramiprylu. Ze względu na ryzyko wysokiego stężenia potasu we krwi, które może doprowadzić do ciężkich zaburzeń serca, nie zaleca się stosowania Amrapu z dantrolenem.
Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia amlodypiny we krwi	Niektóre leki (np. erytromycyna, która jest antybiotykiem lub ketokonazol stosowany w zakażeniach grzybiczych) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może nasilać jej działanie i działania niepożądane związane z jej stosowaniem. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.
Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego obniżenia stężenia amlodypiny we krwi	Brak danych na temat działania leków, które mogą nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca zwyczajnego - stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Z uwagi na możliwość osłabienia działania obniżającego ciśnienie krwi, amlodypina powinna być ostrożnie stosowana z tymi lekami.
Ryzyko toksycznego wpływu na ciążę w przypadku podawania w trakcie pierwszego trymestru ciąży.	Istnieje ryzyko, że Amrap może działać toksycznie na płód po podaniu w pierwszym trymestrze ciąży. Wymaga to jednak potwierdzenia. Produkt leczniczy Amrap nie jest zalecany w okresie ciąży.
Pomyłka dot. zastosowania leku: przyjęcie nieodpowiedniej mocy i (lub) dawki leku	Ryzyko pomieszania różnych mocy lub dobór złych dawek przy podaniu jest małe i dotyczy raczej etapu przepisywania na receptę lub wydawania produktu leczniczego niż etapu przyjmowania leku. Niemniej jednak można temu zapobiec poprzez odpowiednią opiekę zdrowotną oraz wiedzę i dokładność farmaceuty. Podaniu nieprawidłowej dawki zapobiega odpowiednia etykieta, która pozwala odróżnić moce.



### **VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Nie dotyczy. Nie zostały określone żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dla produktu leczniczego Amrap, kapsułka, twarda.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Nie dotyczy. Nie określono wymagań dla okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnośnie badań rozwojowych dla produktu leczniczego Amrap, kapsułka, twarda.

### **VI.2.7 Podsumowanie zmian dotyczących planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy. Jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Amrap, kapsułka, twarda i obecnie nie zostały wprowadzone żadne zmiany w RMP.