

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlopres, 8 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Amlopres, 8 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Amlopres, 16 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Amlopres, 16 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlopres, 8 mg + 5 mg

Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*), co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 101,95 mg laktozy jednowodnej.

Amlopres, 8 mg + 10 mg

Każda kapsułka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*), co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 211,90 mg laktozy jednowodnej.

Amlopres, 16 mg + 5 mg

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*), co odpowiada 6,935 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.

Amlopres, 16 mg + 10 mg

Każda kapsułka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*) i 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*), co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 203,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Amlopres, 8 mg + 5 mg: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 3, korpus biały nieprzezroczysty, wieczko ciemnożółte, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

Amlopres, 8 mg + 10 mg: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty z czarnym nadrukiem CAN 8, wieczko żółte z czarnym nadrukiem AML 10, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

Amlopres, 16 mg + 5 mg: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty z czarnym nadrukiem CAN 16, wieczko jasnożółte z czarnym nadrukiem AML 5, wypełnione białym

lub prawie białym granulem.

Amlapres, 16 mg + 10 mg: kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar 1, korpus biały nieprzezroczysty, wieczko białe nieprzezroczyste, wypełnione białym lub prawie białym granulem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amlapres jest wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia zastępcza, dorośli

1 kapsułka na dobę. Pacjenci powinni stosować produkt leczniczy o mocy odpowiadającej ich poprzedniemu leczeniu kandesartanem i amlodypiną w postaci osobnych leków.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki nie jest konieczna. Należy zachować ostrożność w trakcie zwiększania dawkowania. Dostępnych jest niewiele informacji dotyczących stosowania u osób w bardzo podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek (patrz również punkt 4.4)

Pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lub z krańcową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15$ ml/min) albo poddawanych hemodializie. Należy zachować ostrożność. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są powiązane ze stopniem niewydolności nerek, dlatego zaleca się stosowanie zwykłego dawkowania. Amlodypiny i kandesartanu cyleksetylu nie można usunąć z organizmu metodą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Amlapres u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Amlapres jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Amlapres u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Amlapres można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułkę należy połączyć popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Niedrożność dróg żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. duże zwężenie zastawki aortalnej);
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyłym ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlopres z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w okresie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest dłuższy, a wartości AUC są wyższe. Nie ustalono dla tych pacjentów zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego należy zachować ostrożność stosując u nich produkt leczniczy Amlopres. Stosowanie produktu Amlopres jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy stosują produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów można się spodziewać wystąpienia zmian czynności nerek podczas stosowania kandesartanu.

Gdy kandesartan stosowany jest u pacjentów z nadciśnieniem oraz z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężkimi zaburzeniami lub z krańcową niewydolnością nerek ($Cl_{cr} < 15$ ml/min). U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy stopniowo dostosować, jednocześnie ściśle kontrolując ciśnienie tętnicze.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca (zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy okresowo kontrolować czynność nerek. Podczas dostosowywania dawki kandesartanu zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >265 μmol/l (>3 mg/dl).

Pacjenci poddawani hemodializie

Podczas dializy może występować szczególna podatność na zmiany ciśnienia tętniczego spowodowane blokadą receptora AT₁ wskutek zmniejszonej objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu należy ostrożnie zwiększać, przy jednoczesnym kontrolowaniu ciśnienia tętniczego.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów po niedawno przebyłym

przeszczepieniu nerki.

Hipowolemia

U pacjentów z hipowolemią i (lub) zbyt małym stężeniem sodu (np. w wyniku intensywnej terapii lekami moczopędnymi, diety ograniczającej spożycie soli, biegunki lub wymiotów) może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu zaburzenia należy korygować przed podaniem kandesartanu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Amlopres, pacjenta należy ułożyć na plecach oraz, jeżeli to konieczne, podać sól fizjologiczną w infuzji dożylniej. Po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego leczenie można kontynuować.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeżeli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA zostanie uznane za absolutnie konieczne, leczenie powinno przebiegać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty i z częstą ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego.

Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Inne stany wiążące się z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), stosowanie innych produktów leczniczych wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczem lub rzadko ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niedokrwieniem naczyniowo-mózgowym, może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania u nich kandesartanu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i mitralnej lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego

Brak danych potwierdzających korzyści z zastosowania produktu leczniczego Amlopres w dławicy piersiowej niestabilnej oraz w trakcie lub w ciągu miesiąca po przebytych zawałach mięśnia sercowego.

Przełom nadciśnieniowy

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca. W długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA) częstość obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością

serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE w niewydolności serca

Podczas stosowania produktu leczniczego Amlopres w skojarzeniu z inhibitorem ACE może wzrastać ryzyko działań niepożądanych, szczególnie niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz upośledzenia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Nie zaleca się również jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego oraz kandesartanu. Jednoczesne stosowanie tych leków powinno przebiegać pod nadzorem lekarza specjalisty i przy ścisłej kontroli czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi. Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu w przypadku osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów jednocześnie stosujących inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu, i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi zdarzeniami.

Przed rozważeniem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka. Najistotniejsze czynniki ryzyka hiperkaliemii, które należy uwzględnić, to:

- cukrzyca;
- zaburzenia czynności nerek;
- wiek (>70 lat);
- jednoczesne stosowanie z jednym lub z kilkoma produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementami potasu:
 - zamienniki soli kuchennej zawierające potas,
 - leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym;
- zdarzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rabdomioliza, rozległy uraz).

U tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5)

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie tętnicze podczas znieczulenia ogólnego lub zabiegu chirurgicznego, spowodowane blokadą układu renina-angiotensyna. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może mieć ciężki przebieg, wymagający podania dożylnego płynów i (lub) leków zwężających naczynia.

Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych interakcji między obydwoma składnikami tego złożonego produktu leczniczego.

Interakcje wspólne dla połączenia amlodypiny i kandesartanu

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Do uwzględnienia podczas jednoczesnego stosowania

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Działanie hipotensyjne produktu leczniczego Amlapres może nasilać się podczas jednoczesnego stosowania z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze o właściwościach hipotensyjnych

Na podstawie właściwości farmakologicznych można spodziewać się, że następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym produktu Amlapres: baklofen, amifostyna leki przeciwpsychotyczne lub leki przeciwdepresyjne. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może nasilać się pod wpływem alkoholu.

Kortykosteroidy (o działaniu ogólnoustrojowym)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Interakcje związane z kandesartanem

Substancje czynne, które przebadano w klinicznych badaniach farmakokinetycznych to m.in. hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol + lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina oraz enalapryl. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z wymienionymi produktami leczniczymi.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne produkty lecznicze (np. heparyna), które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas oraz innych produktów leczniczych (np. heparyny) może zwiększać stężenie potasu we krwi. W razie konieczności należy rozpocząć kontrolowanie stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego działania toksycznego. Podobne działanie może wystąpić podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeżeli takie leczenie skojarzone jest niezbędne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

NLPZ

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi przeciwzapalnymi produktami leczniczymi, NLPZ (np. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym [>3 g na dobę] oraz nieselektywnymi NLPZ), może spowodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grup AIIRA i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność stosując takie skojarzenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz co jakiś czas po zakończeniu leczenia.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością takich zdarzeń niepożądanych, jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek), w porównaniu ze stosowaniem jednego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Interakcje związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę:

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna], werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być zatem konieczne kontrolowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawkowania.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów otrzymujących klarytromycynę z amlodypiną istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Zaleca się ścisłą obserwację stanu pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę i klarytromycynę.

Leki indukujące CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia u niektórych pacjentów biodostępności, co może nasilać działanie hipotensyjne.

Dantrolen (infuzja)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwuje się prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się, aby unikać jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze:

Działanie hipotensyjne amlodypiny sumuje się z działaniem hipotensyjnym innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć szkodliwego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom otrzymującym takrolimus wymaga kontrolowania stężenia we krwi oraz, jeżeli jest to konieczne, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny z udziałem zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano różnego stopnia zwiększenie (średnio 0% - 40%) minimalnego stężenia cyklosporyny we krwi. U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących amlodypinę należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszenie jej dawki.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie o 77% ekspozycji na symwastatynę w porównaniu ze stosowaniem samej symwastatyny. U pacjentów leczonych amlodypiną należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W klinicznych badaniach interakcji amlodypina nie zaburzała farmakokinetyki atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotyczy kandesartanu

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptorów angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dane epidemiologiczne, dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży, nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Podobne ryzyko może dotyczyć antagonistów receptora angiotensyny II, chociaż brak jest danych pochodzących z kontrolowanych badań epidemiologicznych oceniających ryzyko dla tej grupy produktów leczniczych. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje szkodliwe działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na antagonistę receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy amlodypiny

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet ciąży.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na płodność (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w okresie ciąży zaleca się tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszego leczenia alternatywnego oraz gdy sama choroba wiąże się z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Dotyczy kandesartanu

Ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania, a bardziej wskazane są inne produkty lecznicze o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Dotyczy amlodypiny

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. 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

Dotyczy amlodypiny

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas leczenia kandesartanem sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjentów stosujących amlodypinę występują zawroty i bóle głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności, zdolność reagowania może się pogorszyć. Zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Złożony produkt leczniczy o ustalonych dawkach

Nie przeprowadzono badań klinicznych. Poniżej opisano działania niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania poszczególnych substancji czynnych osobno.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania jednego ze składników produktu leczniczego (kandesartanu lub amlodypiny) mogą również stanowić potencjalne działania niepożądane produktu Amlopres, nawet jeżeli nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Kandesartan

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie obserwowano związku między występowaniem działań niepożądanych a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, był podobny w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu (3,1%) i w grupie otrzymującej placebo (3,2%).

W zbiorczej analizie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano na podstawie częstości większej co najmniej o 1% niż po zastosowaniu placebo. Zgodnie z tą definicją, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego, ból głowy oraz zakażenie dróg oddechowych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu amlodypiny z kandesartanem do obrotu.

We wszystkich tabelach w punkcie 4.8 częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,

i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u predysponowanych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów otrzymujących kandesartan nie jest zazwyczaj konieczne wykonywanie rutynowych badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Amlodypina

Najczęściej zgłaszane podczas leczenia działania niepożądane to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk wokół kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z malejącą ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, wahania nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Uczucie splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szумы uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu	Często	Duszność

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	<u>Kaszel</u> , zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, <u>pokrzywka</u>
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Zmęczenie, astenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*najczęściej współistniejące z cholestazą
Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące umyślnego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może prowadzić do silnego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego, włącznie ze wstrząsem prowadzącym do zgonu.

Dane farmakologiczne wskazują, że prawdopodobnym głównym objawem przedawkowania kandesartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy. W indywidualnych zgłoszeniach przypadków przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Leczenie

Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia tętniczego, należy wdrożyć leczenie objawowe i monitorować parametry życiowe. Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z nogami uniesionymi do góry. Jeżeli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie np. izotonicznego roztworu chlorku sodu. Jeżeli powyższe środki nie są wystarczające, można podać sympatykomimetyki. Kandesartanu nie można usunąć metodą hemodializy.

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W przywróceniu napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego pomocne może być podanie leku zwężającego naczynia krwionośne, jeśli nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych. W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało wchłanianie amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, połączenie antagonistów receptora angiotensyny II z antagonistami kanału wapniowego;
Kod ATC: C09DB07

Produkt leczniczy Amlopres zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: antagonistę receptora angiotensyny II kandesartan cyleksetylu oraz antagonistę kanału wapniowego z grupy dihydropirydyn, amlodypinę. Połączenie tych substancji ma kumulatywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżające ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Kandesartan cyleksetylu

Angiotensyna II jest podstawowym hormonem wazoaktywnym układu renina-angiotensyna-aldosteron i odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i innych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Ma ona również znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. Główne fizjologiczne działania angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzenie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany (hydroliza estru) do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT₁. Wiązanie z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), która przekształca angiotensynę I do angiotensyny II oraz powoduje rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny ani nie nasila działania bradykininy i substancji P.

W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan z inhibitorami ACE, częstość kaszlu była mniejsza u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych pełniących istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu

oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długo utrzymujące się obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego bez odruchowej tachykardii. Brak doniesień o ciężkim lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub o efekcie z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze, niezależnie od dawki, jest na ogół osiąganane w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wskazują, że średnie dodatkowe działanie hipotensyjne po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można się spodziewać działania większego niż przeciętne. Kandesartan cyleksetylu stosowany raz na dobę zapewnia skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielką różnicą między maksymalnym i minimalnym działaniem w danym przedziale dawkowania.

Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz tolerancję kandesartanu i losartanu porównano w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego przy minimalnym stężeniu leku (skurczowe/rozkurczowe) wynosiło 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę oraz 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu z hydrochlorotiazylem występuje addytywny efekt hipotensyjny. Silniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również wtedy, gdy kandesartan cyleksetylu stosowany jest w skojarzeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie hipotensyjne produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów pozostałych ras (14,4/10,3 mmHg w porównaniu z 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa nerkowy przepływ krwi i albo pozostaje bez wpływu na współczynnik filtracji kłębuszkowej, zaś zmniejsza nerkowy opór naczyniowy i frakcję filtracji. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią leczenie nadciśnienia tętniczego kandesartanem zmniejszyło wydalanie albumin w moczu (stosunek stężenia albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8-16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na zachorowalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat lub starszych), z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, poddanych obserwacji średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE - *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi w razie konieczności. W grupie pacjentów otrzymujących kandesartan ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca, które nie prowadziły do zgonu), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów otrzymujących kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06; $p = 0,19$).

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 Nefropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo cukrzycą typu 2 z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. W badaniu VA NEPHRON-D uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) zachorowalność oraz śmiertelność w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, podczas gdy w porównaniu z monoterapią zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w odniesieniu do innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) zostało 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 porównaniu z grupą placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze niż w grupie placebo występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek).

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyn (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie został w pełni ustalony, ale amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

1. amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki, zmniejszając w ten sposób całkowite opory obwodowe (*afterload*), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zużycie energii przez mięsień serca i zmniejsza zapotrzebowanie na tlen.
2. mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie również rozszerzanie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia ze względu na opóźniony początek działania.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza częstość bólów dławicowych, a także konieczność zastosowania tabletek triazotanu glicerolu (nitrogliceryny).

Podawanie amlodypiny nie wiązało się z żadnymi metabolicznymi działaniami niepożądanymi lub zmianami stężenia lipidów w osoczu, jest odpowiednie u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach

klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia ich stanu klinicznego, określonego przez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych. W kontrolowanym placebo badaniu PRAISE, zaprojektowanym do oceny chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało śmiertelności ani łącznej śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu kontynuacyjnym, z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną ilością zgłoszeń o wystąpieniu obrzęku płuc.

Leczenie w celu zapobiegania zawałowi serca (ALLHAT)

Randomizowane badanie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) z podwójnie ślepą próbą (badanie morbidity-mortality) przeprowadzono u pacjentów z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w celu porównania nowszych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym - chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę. Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych obserwacji trwającej średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania) lub udokumentowana miażdżycza naczyń (51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca potwierdzony w badaniu EKG lub ECHO (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone zgonem przypadki choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) p=0,65.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kandesartan cyleksetylu

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu zostaje przekształcony do substancji czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po doustnym podaniu w postaci roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu w postaci kapsułek w porównaniu z podanym doustnie roztworem wynosi około 34% i charakteryzuje się bardzo małą zmiennością. Zatem szacowana całkowita biodostępność kandesartanu zawartego w kapsułce wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po 3-4 godzinach od przyjęcia kapsułki. W zakresie dawek terapeutycznych stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem dawki. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu związanych z płcią. Przyjmowanie posiłków nie wpływa istotnie na wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w osoczu względem czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmięnionej w moczu i z żółcią i tylko w niewielkim

stopniu usuwany jest w procesie metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji wskazują na brak wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, w warunkach *in vivo* nie powinny wystąpić interakcje z produktami leczniczymi, których metabolizm zależny jest od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Podanie dawek wielokrotnych nie prowadzi do kumulacji kandesartanu.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., przy klirensie nerkowym wynoszącym około 0,19 ml/min/kg mc. Eliminacja nerkowa kandesartanu odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C około 26% dawki jest wydalone w moczu w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnych metabolitów, podczas gdy około 56% dawki wykrywa się w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu są zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami odpowiednio o około 50% i 80%. Jednak działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość działań niepożądanych są podobne po podaniu danej dawki kandesartanu u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, natomiast wartość $T_{1/2}$ nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Parametry te u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmieniały się odpowiednio o 50% i 110%. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji kandesartanu był w przybliżeniu dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości AUC kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne. W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC kandesartanu była większa o około 20% w jednym i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza: po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że prawie 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza. Przyjmowanie pokarmów nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. 10% leku w postaci niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalone w moczu.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu u osób w podeszłym wieku jest podobny, jak u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Wzrost wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca był zgodny z przewidywaniami dla tej grupy wiekowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niżej przedstawiono dostępne dane niekliniczne dotyczące poszczególnych składników złożonego produktu leczniczego.

Kandesartan

Brak dowodów wskazujących na zaburzenia ogólnoustrojowe lub toksyczne działanie na narządy docelowe po zastosowaniu dawek istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania u myszy, szczurów, psów i małp, kandesartan w dużych dawkach wpływał na nerki i parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował obniżenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Działanie na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki bazofilów do kanalików nerkowych; zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym, które prowadzi do zmian w przepływie nerkowym. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. W zakresie terapeutycznych dawek kandesartanu u ludzi rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć żadnego znaczenia.

Obserwowano szkodliwe działanie na płód w późnym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

W nieklinicznych badaniach na noworodkach i młodych szczurach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Tak jak u dorosłych zwierząt, zmiany te uznaje się za wynik farmakologicznego działania kandesartanu. Po podaniu najmniejszej dawki 10 mg/kg mc. ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy większa niż notowana u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat po podaniu kandesartanu cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg mc. i od 7 do 54 razy większa niż notowana u dzieci i młodzieży w wieku do 6 do <17 lat otrzymujących kandesartan cyleksetyl w dawce 16 mg. Ponieważ w badaniach tych nie ustalono wartości NOEL (ang. no observed effect level), nieznanym pozostaje margines bezpieczeństwa dla wpływu na masę serca ani kliniczne znaczenie obserwacji.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w rozwoju nerek w okresie płodowym. Wykazano, że zablokowanie tego układu prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie produktów leczniczych o działaniu bezpośrednim na układ RAA może zmienić prawidłowy rozwój nerek. Dlatego amlodypiny z kandesartanem cyleksetylem nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 4.3).

Dane z badania mutagenyzy *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że kandesartan w warunkach stosowania klinicznego nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej. Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze.

Amlodypina

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc.

Wpływ na płodność

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (ośmiokrotnie* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi [10 mg] w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) na płodność samców i samic szczura otrzymujących amlodypinę odpowiednio przez 64 i 14 dni przed kopulacją. W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczura przez 30 dni podawano bezytan amlodypiny w dawce porównywalnej z dawką stosowaną u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatozoidów oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, genotoksyczność

U szczurów i myszy otrzymujących przez dwa lata w karmie amlodypinę, w ilości zapewniającej dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego.

Największa dawka (która u myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono zmian związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karmeloza wapniowa

Makrogol typ 8000

Hydroksypropyloceluloza / typ: EXF (250-800 cP (dla roztworu 10%))

Hydroksypropyloceluloza / typ: LF (65-175 cP (dla roztworu 5%))

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki (8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg)

Żółcień chinolinowa (E104)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 5 mg)

Żółcień chinolinowa (E104)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Otoczka kapsułki (16 mg + 10 mg)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Tusz (8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg):

Szelak (E904)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlopres, 8 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 23749
Amlopres, 8 mg + 10 mg	Pozwolenie nr 23750
Amlopres, 16 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 23751
Amlopres, 16 mg + 10 mg	Pozwolenie nr 23752

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.02.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2018