

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prestożek Combi, 4 mg + 5 mg, tabletki
Prestożek Combi, 4 mg + 10 mg, tabletki
Prestożek Combi, 8 mg + 5 mg, tabletki
Prestożek Combi, 8 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prestożek Combi, 4 mg + 5 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,94 mg amlodypiny bezyłanu.
Prestożek Combi, 4 mg + 10 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezyłanu.
Prestożek Combi, 8 mg + 5 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą i 5 mg amlodypiny, co odpowiada 6,94 mg amlodypiny bezyłanu.
Prestożek Combi, 8 mg + 10 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą i 10 mg amlodypiny, co odpowiada 13,87 mg amlodypiny bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Prestożek Combi, 4 mg + 5 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę niepowlekane, o średnicy 7 mm.
Prestożek Combi, 4 mg + 10 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletkę niepowlekane, z oznaczeniem "15" na jednej stronie, o średnicy 9 mm.
Prestożek Combi, 8 mg + 5 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę niepowlekane, z oznaczeniem "100" na jednej stronie oraz "5" na drugiej stronie, o średnicy 9 mm.
Prestożek Combi, 8 mg + 10 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę niepowlekane, z oznaczeniem "5" na jednej stronie, o średnicy 9,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Prestozek Combi jest wskazany w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, u których uzyskano kontrolę stosując jednocześnie peryndopryl i amlodypinę w takich samych dawkach (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletką raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem.

Produktu złożonego nie należy stosować podczas rozpoczynania leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, można zmodyfikować dawkę produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę lub można rozważyć oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz osoby w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Eliminacja peryndoprylu u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z niewydolnością nerek jest zmniejszona. Dlatego zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne uwzględnia częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.

Produkt złożony zawierający peryndopryl i amlodypinę może być podawany pacjentom z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U tych pacjentów zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku oraz u młodszych pacjentów jest równie dobrze tolerowana. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie zwykłych schematów dawkowania, należy jednak zachować ostrożność zwiększając dawkę. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są powiązane ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dawkę należy określić ostrożnie, a leczenie rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i dawki podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy stopniowo, oddzielnie zwiększać dawkę amlodypiny i peryndoprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby podawanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, a następnie stopniowo i powoli ją zwiększać.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu i amlodypiny w skojarzeniu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl (lub jakikolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny - ACE), amlodypinę (lub pochodne dihydropirydyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE;
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- ciężkie niedociśnienie tętnicze;
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny;
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia);
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego;
- stosowanie produktu Prestozek Combi jednocześnie 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),
- jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie niżej wymienione ostrzeżenia, dotyczące osobno każdego ze składników, odnoszą się również do produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę.

Ostrzeżenia dotyczące peryndoprylu

Nadwrażliwość / Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę, a pacjenta należy poddać obserwacji, do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W przypadku obrzęku wyłącznie twarzy i warg, ustępuje on zazwyczaj bez leczenia, chociaż stosowanie leków przeciwhistaminowych pomaga łagodzić objawy.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, który może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować

leczenie ratujące życie, które może obejmować podanie adrenaliny i (lub) zapewnienie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować pod ścisłym nadzorem lekarza, do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy nie związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występowały bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany na podstawie tomografii komputerowej jamy brzusznej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE w trakcie aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można było uniknąć przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów unikano wystąpienia tychże reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, lecz po nieumyślnym wznowieniu leczenia reakcje nawracały.

Neutropenia/ Agranulocytoza/ Małopłytkowość/ Niedokrwistość:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE zgłaszano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Należy zachować szczególną ostrożność stosując peryndopryl u pacjentów z kolagenozami, pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne, allopuryinol lub prokainamid, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie, jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje,

które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, a jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych z powodu np. stosowania leków moczopędnych, diety z małą ilością soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w osoczu w trakcie stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę.

Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami ukrwienia mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania produktu, który zazwyczaj może być podawany bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, stosowanie peryndoprylu może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to działanie spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu do przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ Kardiomiopatia przerostowa:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować szczególną ostrożność stosując peryndopryl u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy monitorować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, u których stosowano inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje

zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej jawnej choroby naczyniowo-nerkowej dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznacznego i przemijającego, zwłaszcza, jeśli peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Wystąpienie takich zaburzeń jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

Niewydolność wątroby:

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczkii cholestatycznej i prowadzącego do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Rasa:

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel:

U pacjentów stosujących inhibitory ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ Znieczulenie:

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl w skojarzeniu z amlodypiną może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, i rozważy się taki mechanizm jego powstania, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia:

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trymetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem), antagonistów aldosteronu lub blokerów receptora angiotensyny. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas, antagonistów aldosteronu lub blokerów receptora angiotensyny, zwłaszcza u pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, niekiedy zakończone zgonem. Jeżeli jednoczesne stosowanie peryndoprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy zachować ostrożność oraz regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą otrzymujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Stan po przeszczepieniu nerki:

Brak doświadczenia dotyczącego podawania peryndoprylu pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Pacjenci poddawani hemodializie:

U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon wysokoprzepływowych i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Stabilna choroba wieńcowa:

Jeżeli w pierwszym miesiącu stosowania peryndoprylu wystąpi epizod niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od stopnia ciężkości), przed kontynuacją leczenia należy przeprowadzić staranną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności 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).

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.

Ostrzeżenia dotyczące amlodypiny

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca.

W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), częstość występowania obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są zwiększone; nie opracowano zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz zachować ostrożność, zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne, stopniowe zwiększanie dawki przeprowadzane pod ścisłym nadzorem.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność zwiększając dawkę u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie w niewydolności nerek:

U tych pacjentów amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

Ostrzeżenia dotyczące produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę

Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jakie wymieniono powyżej, dotyczą również produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę z litem, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz dantrolenem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczące peryndoprylu

Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym

ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając peryndopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone peryndoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności (ciężka neurotoksyczność). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i litu. Jeśli jest to konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Estramustyna:

Ryzyko zwiększonej częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce $\leq 3 \text{ g na dobę}$:

Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i niewybiórczymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność stosując takie leczenie skojarzone, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić

i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące):

Stosowanie inhibitorów ACE może nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny lub sulfonamidów przeciwcukrzycowych u osób z cukrzycą. Występowanie epizodów hipoglikemii jest bardzo rzadkie (prawdopodobnie następuje poprawa tolerancji glukozy, czego skutkiem jest zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę).

Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej biegunce).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

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

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne:

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, a zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przerywając stosowanie leku moczopędnego, zwiększając objętości płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

Leki sympatykomimetyczne:

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto:

U pacjentów otrzymujących preparaty złota we wstrzyknięciach (sodu aurotiojabłczan) jednocześnie z inhibitorami ACE, w tym z peryndoprylem, rzadko obserwowano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Dotyczące amlodypiny

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Dantrolen (wlew): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się, aby unikać jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Takrolimus

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

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.

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 krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Inhibitory CYP3A4:

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę, co może prowadzić do niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Zalecana jest bardzo dokładna obserwacja pacjentów oraz może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie

Działanie amlodypiny polegające na obniżeniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Inne leczenie skojarzone

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

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność amlodypiny, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie krwi.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna:

Jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg oraz symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77%, w porównaniu do symwastatyny

podawanej jako jedyny lek. U pacjentów stosujących amlodypinę maksymalna dawka dobową symwastatyny to 20 mg.

Dotyczące produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Baklofen. Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy monitorować ciśnienie krwi oraz czynność nerek i odpowiednio modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli jest to konieczne.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie

- Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia: Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu i amlodypiny. Jednoczesne stosowanie glicerolu triazotanu, innych azotanów lub leków rozszerzających naczynia może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego, dlatego należy zachować ostrożność.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (retencja soli i wody przez kortykosteroidy).
- Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna): nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.
- Amifostyna: może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki stosowane w znieczuleniu: nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mając na uwadze wpływ poszczególnych składników tego złożonego produktu leczniczego na ciążę i laktację:

- Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę podczas pierwszego trymestru ciąży.
- Produkt złożony zawierający peryndopryl i amlodypinę jest przeciwwskazany do stosowania podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.
- Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę podczas karmienia piersią. Dlatego należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża:

Dotyczące peryndoprylu

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE 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 nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek, które planują ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i jeżeli jest to wskazane, rozpocząć inne leczenie. Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczące amlodypiny

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet ciąży. W badaniach na zwierzętach, po zastosowaniu dużych dawek obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Amlodypinę można stosować w ciąży tylko, jeśli nie ma innego, bezpieczniejszego leczenia, a choroba podstawowa stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Laktacja:

Dotyczące peryndoprylu

Ponieważ brak danych, dotyczących stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania peryndoprylu w tym okresie. Zaleca się inne leczenie, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Dotyczące amlodypiny

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

Płodność:

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia 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 u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności, zdolność reagowania może ulec pogorszeniu. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia peryndoprylem lub amlodypiną, podawanymi oddzielnie. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia/neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza lub pancytopenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
	Stan splątania	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	-
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Często
	Drżenie mięśni	Niezbyt często	-
	Niedoczulica	Niezbyt często	-
	Parestezja	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często	-
	Wzmożone napięcie (hipertonia)	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Zaburzenia pozapiramidowe	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	-
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Często	Rzadko
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	Niezbyt często	Często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń	Bardzo rzadko	Nieznana
	Objaw Raynauda		Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Kaszel	Bardzo rzadko	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Ból brzucha, nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	Niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Biegunka, zaparcie	Niezbyt często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przeważnie związane z cholestazą)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quinckego	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Odbarwienie skóry	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka, osutka	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Nasilenie łuszczycy		Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie skóry złuszczące	Bardzo rzadko	-
	Nadwrażliwość na światło	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Częstość nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek	Często	-
	Ból stawów, ból mięśni	Niezbyt często	-
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Często	-
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	-
	Astenia	Niezbyt często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększone stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana

Dodatkowe informacje dotyczące amlodypiny

Podczas stosowania antagonistów wapnia zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia 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 do

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Doświadczenie dotyczące umyślnego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Objawy: dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie może prowadzić do silnego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie, prowadzące do wstrząsu zakończonego zgonem.

Leczenie: klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania

czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywróceniu napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość wchłaniania amlodypiny.

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przypadku przedawkowania peryndoprylu jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeżeli są dostępne. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ustrojowego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku odpornej na leczenie bradykardii wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry czynności życiowych oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia; kod ATC: C09BB04.

Peryndopryl:

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu, który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, inaczej kinaza jest egzopeptydazą, która przekształca angiotensynę I w zwężającą naczynia angiotensynę II oraz powoduje rozpad bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, jego zahamowanie powoduje także zwiększoną aktywność krążących i miejscowych układów kalikreina-kinina (a więc również aktywację układu prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm bierze udział w działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i częściowo odpowiada za niektóre ich działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują hamowania ACE *in vitro*.

Działanie farmakodynamiczne

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; obserwuje się zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy prowadząc do zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

W konsekwencji, zwiększa się przepływ krwi obwodowej bez jakiegokolwiek wpływu na częstość akcji serca.

Przepływ nerkowy z reguły zwiększa się, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) zazwyczaj nie zmienia się.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest najsilniejsze pomiędzy 4 a 6 godziną po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny: działanie obserwowane podczas najmniejszego stężenia leku stanowi 87-100% działania obserwowanego podczas największego stężenia.

Obniżenie ciśnienia tętniczego następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia jest osiągana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia zjawiska tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie prowadzi do wystąpienia efektu „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

U ludzi potwierdzono naczyniorozszerzające właściwości peryndoprylu. Peryndopryl poprawia elastyczność dużych tętnic, a także zmniejsza stosunek grubości błony środkowej do średnicy światła w małych tętnicach.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową:

Badanie EUROPA było wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, które trwało 4 lata. Dwanaście tysięcy dwustu osiemnastu (12 218) pacjentów, w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108). Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową, bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem, 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leków konwencjonalnych, w tym inhibitorów płytek krwi, leków zmniejszających stężenie lipidów i beta-adrenolityków.

Główne kryterium skuteczności było złożone i zawierało: śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca nie zakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą) raz na dobę, spowodowało znaczące zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, obserwowano zmniejszenie częstości całkowitej osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001), w porównaniu do placebo.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA

NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z 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.

Amlodypina:

Mechanizm działania

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i komórek mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie został w pełni ustalony, niemniej, amlodypina zmniejsza następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowity opór obwody (afterload), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zużycie energii przez mięsień serca i zmniejsza zapotrzebowanie na tlen;
- prawdopodobnie, mechanizm działania amlodypiny obejmuje również rozszerzanie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym, jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie serca w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal'a lub dławica odmienna).

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez okres 24 godzin.

Z powodu opóźnionego początku działania, amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia.

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 glicerolu triazotanu.

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

Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca:

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem 1997 pacjentów, o nazwie CAMELOT (*ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata, spośród uczestników badania, 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów otrzymywało placebo, oprócz standardowego leczenia obejmującego statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny wiązało się z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość <i>P</i>
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Poszczególne składowe					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ND	0,04

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość <i>P</i>
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Użyte skróty: TIA – przemijający napad niedokrwienności

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 stanu klinicznego, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu z placebo w grupie kontrolnej (PRAISE), zaprojektowanym do oceny zastosowania u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA digoksyny, leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało śmiertelności ani łącznie 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 dotyczących wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT):

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające zachorowalność – śmiertelność o nazwie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), w celu porównania nowych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE), jako leczenie pierwszego rzutu z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym - chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia serca lub udar w wywiadzie w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania lub udokumentowana miażdżycza naczyń (51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca potwierdzony w badaniu EKG lub echokardiograficznym (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone zgonem przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia serca nie zakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlorotalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) p=0,65). Dla drugorzędowych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak, nie stwierdzono istotnej

różnicy w śmiertelności, biorąc pod uwagę wszystkie przyczyny zgonu, u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlorotalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, w większości z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg oraz 5,0 mg z placebo, wykazało, że obydwie dawki powodowały znacząco większe obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego, w porównaniu do placebo. Różnice pomiędzy obydwoma zastosowanymi dawkami nie były statystycznie istotne.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Prestozek Combi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży, zgodnie z Art. 11(1)c Rozporządzenia (WE) Nr 1901/2006, z późniejszymi zmianami, na podstawie tego, że produkt leczniczy nie niesie ze sobą znaczących korzyści terapeutycznych w porównaniu do istniejących schematów leczenia u dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i zakres wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny z produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę nie różni się w sposób istotny, odpowiednio, od szybkości i zakresu wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny z oddzielnych postaci farmaceutycznych.

Peryndopryl:

Wchłanianie

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prekursorem leku. 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, występuje 5 metabolitów peryndoprylu, wszystkie są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3-4 godzin.

Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym jego biodostępność; peryndopryl należy podawać doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co pozwala osiągnąć stan stacjonarny w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek (patrz punkt 4.2). W takich przypadkach konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta, z częstym oznaczaniem stężenia kreatyniny i potasu.

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby - klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 zastosowaniu 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.

Biodostępność amlodypiny nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Metabolizm/ eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały w przypadku dawkowania raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie przy udziale cytochromu P450 do nieaktywnych metabolitów, głównie przez izoenzym CYP3A4. 10% leku w postaci niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalane w moczu.

Osoby 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 osób 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne w grupie 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 12 miesięcy do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat), przyjmujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg, raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat średni klirens całkowity po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą badanych parametrów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl:

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (na szczurach i małpach), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość (na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały cech działania embriotoksycznego i teratogennego. Wykazano jednak, że inhibitory ACE, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano uszkodzenia nerek i zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Amlodypina:

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

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawce do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² pc., ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów przez 30 dni podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej 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 spermatyd oraz komórek Sertoliego.

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc.*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200XLM)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 112)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 56, 60 lub 90 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:
23156
23157
23158
23159

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2016 r.

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

2021-12-03