

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki
Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki
Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki
Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki

Białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „U 1” po jednej stronie tabletki. Średnica: około 7 mm.

Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki

Białe do prawie białych, dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki, z linią podziału po jednej stronie. Tabletki posiadają wytłoczony napis „U” po jednej stronie oraz „2” po drugiej stronie linii podziału. Wymiary: około 12,5 mm x 5,5 mm. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki

Białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „U 3” po jednej stronie tabletki. Średnica: około 9 mm.

Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

Białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. Tabletki posiadają wytłoczony napis „U” po jednej stronie oraz „4” po drugiej stronie linii podziału. Średnica: około 9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amlessa jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których objawy są kontrolowane podczas jednoczesnego podawania peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w produkcie Amlessa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego.
Jeśli konieczna jest zmiana dawki, dawkę należy zmodyfikować poprzez zmianę dawki poszczególnych składników leku.

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

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego standardowa kontrola medyczna obejmuje w takim przypadku kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.

Produkt leczniczy Amlessa można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min, natomiast nie jest on odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U tych pacjentów zalecane jest oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników.

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek.

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

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa.

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę należy zachować ostrożność, a dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych dawek (patrz punkty 4.4 i 5.2). W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy oddzielnie dostosować dawkę amlodypiny i peryndoprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U tych pacjentów stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Amlessa u dzieci i młodzieży, ponieważ w tej grupie pacjentów nie ustalono skuteczności stosowania i tolerancji peryndoprylu, podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z amlodypiną.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Jedna tabletkę na dobę w dawce pojedynczej, przyjmowana najlepiej rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE, w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Amlessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).

Związane z amlodypiną

- Ciężkie niedociśnienie.
- Nadwrażliwość na amlodypinę lub na inne dihydropirydyny.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego.

Związane z produktem leczniczym Amlessa

Wszystkie wymienione powyżej przeciwwskazania do stosowania poszczególnych składników produktu odnoszą się również do produktu złożonego Amlessa.

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z peryndoprylem

Ostrzeżenia specjalne

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Taka reakcja może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach produkt leczniczy Amlessa należy natychmiast odstawić, a pacjenta poddać obserwacji, aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, powodując niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podawanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym, niezwiązanym z inhibitorami ACE, w wywiadzie, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano uprzedniego obrzęku twarzy, a stężenie inhibitora C-1 esteraazy pozostawało w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP), np. 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferazą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów takie reakcje nie występowały, jeśli inhibitory ACE były okresowo odstawiane, ale pojawiały się po nieumyślnej ekspozycji na działanie tych leków.

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były zgłaszane u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym i jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedoborem płynów w wyniku leczenia moczopędnego, stosujących dietę z ograniczeniem soli, poddawanych dializoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty, a także u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z grupy dużego ryzyka objawowego niedociśnienia, podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi.

Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, podać 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj przebiega bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości płynów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w wyniku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (patrz punkt 4.2).

Rutynowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowego postępowania medycznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę, leczonych inhibitorami ACE, zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zaprzestaniu terapii. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli również występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie występowała choroba naczyniowo-nerkowa, nastąpiło, zwykle niewielkiego stopnia i przemijające,

zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leku moczopędnego. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Różnice etniczne

Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z większą częstością występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Kaszel jest zwykle suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora ACE.

Operacje/Znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie preparatami, które powodują niedociśnienie, produkt leczniczy Amlessa może blokować tworzenie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dzień przed operacją. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, można je wyrównać przez zwiększenie objętości płynów.

Stężenie potasu

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku >70 lat, pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami współistniejącymi, w szczególności odwodnieniem, ostrą dekompenzacją serca, kwasicą metaboliczną i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, lub pacjentów przyjmujących inne leki związane ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem zakończone zgonem arytmie. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy uważnie monitorować glikemię podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Związane z amlodypiną

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy z ostrożnością zwiększać dawkę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Związane z produktem leczniczym Amlessa

Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jak wymieniono powyżej, należy także odnosić do produktu Amlessa.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Amlessa oraz litu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub suplementów potasu (patrz punkt 4.5).

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z peryndoprylem

Dane 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).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym oraz produkty złożone zawierające trimetoprym i sulfametoksazol (kotrimoksazol). Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne hamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II

W literaturze opisywano, że u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójną blokadę (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do indywidualnie określonych przypadków, ze ścisłym kontrolowaniem czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

Ryzyko zwiększenia częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) może występować zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo, że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem, zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne), może wystąpić hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem). 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 kotrimoksazol (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.

Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.

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 inhibitorów ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności (ciężka neurotoksyczność). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie peryndoprylu i litu. Jeśli jednoczesne stosowanie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u pacjentów z niedoborem objętości płynów i (lub) soli, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leczonych lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki i, jeśli jest to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawce od 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE:

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących wcześniej inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonym zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc.

Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko jego wystąpienia może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej bieguncie).

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem)

mogło powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

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

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

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

Takrolimus

W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Klarytromycyna

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

Inhibitory mechanicznego celu rapamycyny (mTOR)

Inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na inhibitory mTOR.

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 z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Inne leczenie skojarzone

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Związane z produktem leczniczym Amlessa

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności

Baklofen

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego, jeśli konieczne.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

- Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne) i leki rozszerzające naczynia krwionośne: jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu i amlodypiny.
- Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego też należy uważnie rozważyć takie skojarzenie.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody wskutek działania kortykosteroidów).
- Leki alfa-adrenolityczne (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna): nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego.
- Amifostyna: może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Na podstawie wpływu poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessa w pierwszym trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Amlessa jest przeciwwskazany do stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy nie jest zalecany w czasie karmienia piersią. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Amlessa, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze podawanie inhibitorów ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po potwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znanym czynnikiem uszkadzającym płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksycznym dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

Dane pochodzące z nielicznych przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, żeby amlodypina lub inni antagoniści wapnia wywierali szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko przedłużonego porodu. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję podczas podawania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie podczas ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, kiedy nie ma bezpieczniejszego leku alternatywnego oraz jeśli sama choroba stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z peryndoprylem

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessa. Zaleca się podawanie innych leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Związane z amlodypiną

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Decyzję dotyczącą kontynuacji/zaprzestania karmienia piersią lub kontynuacji/zaprzestania stosowania amlodypiny należy podjąć po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania amlodypiny u matki.

Płodność

Związane z peryndoprylem

Brak wpływu na zdolności rozrodcze lub płodność.

Związane z amlodypiną

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Amlessa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu i amlodypiny to: obrzęk, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), duszność, kaszel, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, świąd, wysypka, wykwit, obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni, zmęczenie, astenia.

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były obserwowane podczas stosowania peryndoprylu lub amlodypiny podawanych oddzielnie, zgodnie z klasyfikacją układowo - narządową MedDRA oraz według następującej częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo - narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	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 dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	-
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Często
	Drżenie	Niezbyt często	-
	Niedoczulica	Niezbyt często	-
	Parestezje	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często

	Stan splątania	Rzadko	Bardzo rzadko
	Wzmożone napięcie (hipertonia)	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Często
	Podwójne widzenie	Często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia 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)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy i szyi)	Często	Rzadko
	Niedociśnienie (oraz objawy z nim związane)	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Często
	Kaszel	Niezbyt często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Bóle brzucha	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	Często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Zaparcia	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczka	Bardzo rzadko	-
	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przeważnie związane z cholestazą)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quinke'go	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	-

	Przebarwienia skóry	Niezbyt często	-
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka, wykwit	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie skóry złuszczące	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek)	Często	-
	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Kurcze mięśni	Często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Bardzo często	-
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często*
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Osłabienie	Często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Gorączka	-	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

*Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Amlessa u ludzi.

Dane dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone. Duże przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym i prawdopodobnie przedłużonym niedociśnieniem układowym. Niedociśnienie wywołane działaniem amlodypiny wymaga monitorowania na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej. Lek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ściany naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylne podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutek blokady kanałów wapniowych. Amlodypina nie jest usuwana za pomocą dializy.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania to podawanie 0,9% roztworu NaCl we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) dożylne podanie katecholamin, jeśli takie leczenie jest dostępne. Peryndopryl może zostać usunięty z krążenia metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku odpornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować parametry życiowe, 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

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (konwertaza angiotensyny, ACE). Konwertaza lub też kinaza jest egzopeptydazą, która umożliwia konwersję angiotensyny I do zwężającej naczynia krwionośne angiotensyny II, a także powoduje degradację rozszerzającej naczynia bradykininy do nieaktywnego heptapeptydu. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, inhibicja ACE powoduje również zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreina-kinina (jak również aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm uczestniczy w

obniżającym ciśnienie działaniu inhibitorów ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylat. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego ACE w warunkach *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl wykazuje działanie we wszystkich stopniach nadciśnienia: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W rezultacie zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość akcji serca.

Z reguły zwiększa się przepływ krwi przez nerki, natomiast współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) pozostaje zazwyczaj bez zmian.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje 4 do 6 godzin od podania pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny: minimalne działanie stanowi około 87-100% działania maksymalnego.

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

Przerwanie leczenia nie powoduje efektu z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory.

U ludzi peryndopryl wykazuje potwierdzone działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Polepsza elastyczność dużych tętnic oraz zmniejsza współczynnik grubości ściany do światła naczynia w małych tętnicach.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową:

Badanie EUROPA było randomizowanym, wielośrodkiem, międzynarodowym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z użyciem podwójnie ślepej próby, które trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat przydzielono losowo do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja wykazywała objawy choroby wieńcowej bez klinicznych objawów przedmiotowych niewydolności serca. Łącznie 90% pacjentów przeżyło wcześniej zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek oprócz leczenia konwencjonalnego, obejmującego inhibitory płytek, leki obniżające stężenie lipidów i leki beta-adrenolityczne.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i (lub) zatrzymanie akcji serca z pomyślną resuscytacją. Stosowanie peryndoprylu z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę powodowało znaczące bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,2%, odpowiadające względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001) w odniesieniu do głównego punktu końcowego, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne 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

Amlodypina jest antagonistą wapnia, hamującym napływ jonów wapnia do mięśni serca i naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dławicy przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale warunkują go następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, co zmniejsza całkowity opór obwodowy (afterload), który musi być pokonany przez serce. Odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z napadem dławicy typu Prinzmetala.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia (w pozycji leżącej oraz stojącej) w okresie 24 godzin.

U pacjentów z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1 mm odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicowych, jak i zużycie glicerolu triazotanu.

Amlodypina nie powoduje niepożądanych działań metabolicznych ani zmian stężenia lipidów w osoczu i można ją stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną.

Przeprowadzono badanie ALLHAT (ang. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), którego celem było porównanie leczenia nowszym lekiem (amlodypiną lub inhibitorem ACE, jako lekami pierwszego rzutu) z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego. Nie było istotnych różnic w działaniu na układ sercowo-naczyniowy pomiędzy leczeniem amlodypiną a tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat, głównie z nadciśnieniem wtórnym, porównanie działania amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5,0 mg do placebo, wykazało, że obie dawki obniżały ciśnienie skurczowe znacznie bardziej niż placebo. Różnica między dwiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie płciowe oraz ogólny rozwój. Nie ustalono również długoterminowego wpływu leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w okresie dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny z produktu leczniczego Amlessa nie różnią się znacząco od wartości dla obu substancji w oddzielnie podawanych tabletkach.

Peryndopryl

Wchłanianie

Po doustnym podaniu peryndopryl jest wchłaniany szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu wchłania się do krwioobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy 5 metabolitów, wszystkie są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ przyjmowanie posiłków zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a więc biodostępność, peryndopryl należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, jednak jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest usuwany z moczem, a końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, co skutkuje uzyskaniem stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku, niewydolność serca, niewydolność nerek

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością serca lub nerek eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona (patrz punkt 4.2). Dlatego standardowe postępowanie medyczne obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Właściwości kinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 6-12 godzinach od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm/Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 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% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane wraz z moczem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co skutkuje zwiększeniem wartości AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku (AUC) w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększają się odpowiednio do wieku.

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%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

Podczas badań przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (u szczurów i małp) organem docelowym była nerka, wykazując cechy odwracalnego uszkodzenia.

Nie stwierdzono potencjału mutagennego podczas badań *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały potencjału embriotoksycznego oraz teratogennego. Jednakże inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodowego, skutkujące zgonem płodu i powstaniem wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie umieralności około- i poporodowej.

Podczas badań długoterminowych nie zaobserwowano potencjału rakotwórczego u szczurów i myszy. Płodność nie została zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów.

Amlodypina

Rakotwórczość, mutageneza, zaburzenia płodności

Badania na szczurach i myszach, którym przez dwa lata podawano amlodypinę w pokarmie w stężeniach odpowiadającym dawkom dobowym 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie dostarczyły dowodów na rakotwórczość. Największa dawka (która dla myszy była zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg na dobę na podstawie przeliczenia mg/m², a dla szczurów była dwukrotnie* większa) była bliska maksymalnej tolerowanej dawce dla myszy, ale nie dla szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały skutków związanych ze stosowaniem leku, zarówno na poziomie genu, jak i chromosomu.

Badania rozrodczości wykazały, że antagoniści wapnia wykazują u kilku gatunków działanie toksyczne na zarodek i (lub) działanie teratogenne, zwłaszcza w formie zniekształceń dystalnych części szkieletu.

Nie odnotowano wpływu na płodność szczurów leczonych amlodypiną (samce przez 64 dni i samice 14 dni przed kryciem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8-krotna* maksymalna zalecana dawka dla ludzi wynosząca 10 mg na podstawie przeliczenia mg/m²). W innym badaniu samcom szczurów podawano amlodypiny bezylan przez 30 dni w dawce porównywalnej do dawki dla ludzi na podstawie przeliczenia mg/kg. Badanie wykazało zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości spermy oraz liczby dojrzałych plemników i komórek Sertoliego.

Badania rozrodczości u szczurów i myszy wykazały opóźniony termin porodu i jego dłuższe trwanie oraz mniejszą przeżywalność młodych w przypadku dawek około 50-krotnie większych niż maksymalne zalecane dawki dla ludzi na podstawie przeliczenia mg/kg.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym

Opakowania: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki

Pozwolenie nr 18736

Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki

Pozwolenie nr 18738

Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki

Pozwolenie nr 18737

Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

Pozwolenie nr 18739

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.09.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2018 r.

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

02.12.2021