

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlessini, 2,85 mg + 2,5 mg, tabletki

Amlessini, 5,7 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlessini, 2,85 mg + 2,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 2,85 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą (co odpowiada 2,38 mg peryndoprylu) i 2,5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Amlessini, 5,7 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 5,7 mg peryndoprylu z *tert*-butyloaminą (co odpowiada 4,76 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Amlessini, 2,85 mg + 2,5 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami. Średnica: 5,5 mm.

Amlessini, 5,7 mg + 5 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. Średnica: 7 mm.

Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amlessini jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Amlessini o mocy 2,85 mg + 2,5 mg jest przeznaczony do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zalecana dawka początkowa produktu Amlessini to 2,85 mg + 2,5 mg raz na dobę.

Po przynajmniej czterech tygodniach leczenia u pacjentów, u których ciśnienia tętniczego nie można odpowiednio unormować za pomocą produktu leczniczego Amlessini 2,85 mg + 2,5 mg, dawkę można zwiększyć do 5,7 mg + 5 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Produkt leczniczy Amlessini jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min), zalecaną dawką początkową produktu leczniczego Amlessini jest 2,85 mg + 2,5 mg co drugą dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio unormowane można stosować produkt leczniczy Amlessini o mocy 2,85 mg + 2,5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć, jeśli ciśnienie nie jest odpowiednio unormowane. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Amlessini pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Amlessini u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia, zależnie od czynności nerek.

Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować czynność nerek przed zwiększeniem dawki, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Standardowe postępowanie medyczne powinno obejmować monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Amlessini u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę produktu Amlessini należy przyjmować w pojedynczej dawce, najlepiej rano i przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE, w wywiadzie.
- 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).
- Hemodynamiczna, niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlessini z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu 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).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem 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

Specjalne ostrzeżenia

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Amlessini, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może spowodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem leczniczym Amlessini (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem naczynioruchowym twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów 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 leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można uniknąć występowania takich reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jednak reakcje nawracały po przypadkowym powtórnym narażeniu.

Neutropenia/Agranulocytoza/Malopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię, agranulocytozę,

małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt leczniczy Amlessini u pacjentów z kolagenozą naczyń, pacjentów stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem albo gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli produkt leczniczy Amlessini 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).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II 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 takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować.

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 przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania produktu leczniczego Amlessini podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia produktem Amlessini nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Gdy rozpozna się ciążę, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Amlessini i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Produkt leczniczy Amlessini jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Amlessini wynosi 2,85 mg + 2,5 mg co drugą dobę (patrz punkt 4.2). Standardowe postępowanie medyczne u tych pacjentów powinno obejmować monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza jeśli peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym.

Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z uprzednio istniejącą zaburzoną czynnością nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

Przeszczepienie nerki

Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Amlessini, ponieważ brak doświadczenia odnośnie stosowania perindoprylu i amlodypiny u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

W przypadku leczenia pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki inhibitorami ACE, istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może być dodatkowym czynnikiem ryzyka. Niewydolność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczkii cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Amlessini, u których rozwinęła się żółtaczkka lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Amlessini i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki, zależnie od czynności nerek. Przed zwiększeniem dawki należy monitorować czynność nerek. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Środki ostrożności

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z niewydolnością serca.

Produkt leczniczy Amlessini należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ amlodypina może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety z małą ilością sodu, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy w trakcie leczenia produktem leczniczym Amlessini.

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

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć na wznak oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej (dwudzielnej)/Kardiomiopatia przerostowa

Należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów ACE u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej (dwudzielnej) oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Rasa

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

Inhibitory ACE mogą być mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych peryndoprylem i amlodypiną obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Podawanie produktu leczniczego Amlessini należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważy się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu), suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas; a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, inne inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwwzapalne (NLPZ), leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza antagonistą aldosteronu. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlessini i któregośkolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy.

Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery 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 ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Amlessini (patrz punkt 4.5).

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Amlessini z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (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

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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania 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, trimetoprim oraz produkty złożone zawierające trimetoprim i sulfametoksazol (kotrimoksazol). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlessini z tymi lekami zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

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

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i 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 sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Estramustyna

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Inhibitorów ACE nie wolno stosować w skojarzeniu z substancjami powodującymi hiperkaliemię, z wyjątkiem przypadków hipokaliemii. 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.

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 litu i inhibitorów ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Amlessini i litu, ale jeśli jednoczesne stosowanie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Amlessini zawierającego amlodypinę, antagonistę wapnia, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

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

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz dostosować

dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekiem moczopędnym, zwiększenie objętości płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Amlessini.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Amlessini, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu. Podczas pierwszych tygodni leczenia produktem leczniczym Amlessini należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonych zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy >3 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 produktu leczniczego Amlessini i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania oraz okresowo podczas trwania leczenia.

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 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, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki produktu leczniczego Amlessini.

U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się

ściłą obserwację pacjentów.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia krwionośne
Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne produktu leczniczego Amlessini. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze i z tego względu zaleca się ostrożność.

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).

Racekadotryl

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpsychotyczne/Środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z produktem leczniczym Amlessini może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Amlessini.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (związane z retencją 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 przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny.

Sole złota

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów otrzymujących preparaty złota w iniekcjach (sodu aurotiojabłczan) i jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Grejpfruty

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessini z grejpfrutami lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności amlodypiny u niektórych pacjentów, co może skutkować nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi oraz dostosowania dawki takrolimusu, jeśli jest to konieczne.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny ani u zdrowych ochotników, ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie stężeń minimalnych cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę, a jeśli jest to konieczne, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zważywszy na działanie poszczególnych składników tego produktu leczniczego na ciążę i laktację:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessini podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt leczniczy Amlessini jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessini podczas laktacji. Należy zatem podjąć decyzję, czy zalecić przerwanie karmienia piersią, czy stosowania produktu leczniczego Amlessini, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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 działania teratogennego w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze 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 od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach po dużych dawkach obserwowano toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Stosowanie w ciąży jest zalecane tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się podawania peryndoprylu podczas karmienia piersią, ponieważ brak informacji dotyczących jego stosowania w tym okresie. Zaleca się inne leczenie, z lepiej ustalonym profilem

bezpieczeństwa stosowania, 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 nieznan. Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią albo o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz z leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

Związane z peryndoprylem

Brak wpływu na zdolności rozrodcze lub płodność.

Związane z amlodypiną

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o odwracalnych zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu 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 prowadzono badań nad wpływem peryndoprylu i amlodypiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Peryndopryl i amlodypina mogą wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia produktem leczniczym Amlessini.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu i amlodypiny oceniano w trwającym 6 miesięcy badaniu kontrolowanym, z udziałem 1 771 pacjentów, z których 887 otrzymywało peryndopryl i amlodypinę, w trwającym 6 tygodni badaniu kontrolowanym, z udziałem 837 pacjentów, z których 279 otrzymywało peryndopryl i amlodypinę oraz w trwającym 8 tygodni badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 581 pacjentów, z których 249 otrzymywało peryndopryl i amlodypinę.

W badaniach klinicznych preparatu złożonego nie obserwowano istotnych nowych działań niepożądanych w porównaniu do znanych działań poszczególnych składników produktu leczniczego.

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych to: zawroty głowy, kaszel i obrzęk.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane poszczególnych składników preparatu złożonego - peryndoprylu i amlodypiny, zgłaszane wcześniej podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ mogą one wystąpić po zastosowaniu preparatu złożonego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem z amlodypiną, peryndoprylem lub amlodypiną podawanymi oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów oraz według następujących 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 określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane | Częstość występowania | | |
|--|---|----------------------------|----------------|-----------------|
| | | Peryndopryl/ Amlodypina | 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 związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6PDH) (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 | Hiperkaliemia (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często | – | Niezbyt często* |
| | Hiperglikemia | Niezbyt często | Bardzo rzadko | – |
| | Hiponatremia | – | – | Niezbyt często* |
| | Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5) | – | – | Niezbyt często* |
| Zaburzenia psychiczne | Zmiany nastroju (w tym lęk) | – | Niezbyt często | Niezbyt często |
| | Bezsenna | – | Niezbyt często | – |
| | Depresja | – | Niezbyt często | Niezbyt często |
| | Zaburzenia snu | – | – | Niezbyt często |
| | Stan splątania | – | Rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia) | Często | Często | Często |
| | Ból głowy (zwłaszcza na | – | Często | Często |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|---|----------------|-----------------|
| | początku leczenia) | | | |
| | Senność (zwłaszcza na początku leczenia) | – | Często | Niezbyt często* |
| | Zaburzenia smaku | – | Niezbyt często | Często |
| | Parestezja | – | Niezbyt często | Często |
| | Omdlenia | – | Niezbyt często | Niezbyt często* |
| | Niedoczulica | – | Niezbyt często | – |
| | Drżenie | – | Niezbyt często | – |
| | Wzmożone napięcie (hipertonia) | – | Bardzo rzadko | – |
| | Neuropatia obwodowa | – | Bardzo rzadko | – |
| | Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) | – | – | Bardzo rzadko |
| | Zaburzenia pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy) | – | Nieznana | – |
| Zaburzenia oka | Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) | – | Niezbyt często | Często |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Szumy uszne | – | Niezbyt często | Często |
| | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | – | – | Często |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca | – | Często | Niezbyt często* |
| | Tachykardia | – | – | Niezbyt często* |
| | Dławica piersiowa | – | – | Bardzo rzadko |
| | Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami 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 | Nagle zaczerwienienie twarzy (uderzenia gorąca) | – | Często | Rzadko |
| | Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem) | – | Niezbyt często | Często |
| | Zapalenie naczyń krwionośnych | – | Bardzo rzadko | Niezbyt często* |
| | Objaw Raynauda | – | – | Nieznana |

| | | | | |
|---|---|--------|----------------|-----------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel | Często | Bardzo rzadko | Często |
| | Duszność | – | Niezbyt często | Często |
| | Skurcz oskrzeli | – | – | Niezbyt często |
| | Eozynofilowe zapalenie płuc | – | – | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha | – | Często | Często |
| | Nudności | – | Często | Często |
| | Wymioty | – | Niezbyt często | Często |
| | Niestrawność | – | Niezbyt często | Często |
| | Biegunka | – | Niezbyt często | Często |
| | Zaparcie | – | Niezbyt często | Często |
| | Zmiana rytmu wypróżnień | – | Niezbyt często | – |
| | Suchość błony śluzowej jamy ustnej | – | Niezbyt często | Niezbyt często |
| | Rozrost dziąseł | – | Bardzo rzadko | – |
| | Zapalenie trzustki | – | Bardzo rzadko | Bardzo rzadko |
| | Zapalenie błony śluzowej żołądka | – | Bardzo rzadko | – |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zapalenie wątroby, żółtaczka | – | Bardzo rzadko | – |
| | Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestazy (patrz punkt 4.4) | – | – | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka, osutka | – | Niezbyt często | Często |
| | Świąd | – | Niezbyt często | Często |
| | Nadmierne pocenie się | – | Niezbyt często | Niezbyt często |
| | Łysienie | – | Niezbyt często | – |
| | Plamica | – | Niezbyt często | – |
| | Odbarwienie skóry | – | Niezbyt często | – |
| | Pemfigoid | – | – | Niezbyt często* |
| | Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4) | – | Bardzo rzadko | Niezbyt często |
| | Pokrzywka | – | Bardzo | Niezbyt |

| | | | | |
|--|---|----------------|----------------|-----------------|
| | | | rzadko | często |
| | Reakcja nadwrażliwości na światło | – | Bardzo rzadko | Niezbyt często* |
| | Rumień wielopostaciowy | Niezbyt często | Bardzo rzadko | Bardzo rzadko |
| | Obrzęk Quinckego | – | Bardzo rzadko | – |
| | Zespół Stevensa-Johnsona | – | Bardzo rzadko | – |
| | Złuszczające zapalenie skóry | – | Bardzo rzadko | – |
| | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka | – | Nieznana | – |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców | – | Niezbyt często | – |
| | Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek) | – | Często | – |
| | Kurcze mięśni | – | Niezbyt często | Często |
| | Ból stawów, ból mięśni | – | Niezbyt często | Niezbyt często* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz | – | 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 | Często | Często | Niezbyt często* |
| | Zmęczenie | Niezbyt często | Często | – |
| | Astenia | – | Niezbyt często | Często |
| | Ból w klatce piersiowej | – | Niezbyt często | Niezbyt często* |
| | Złe samopoczucie | – | Niezbyt często | Niezbyt często* |
| | Ból | – | 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 | – | Bardzo rzadko | Rzadko |

| | | | | |
|--|---|---|---|-----------------|
| | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu | – | – | Bardzo rzadko |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Upadek | – | – | Niezbyt często* |

*Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych spontanicznie.

Dodatkowe informacje dotyczące preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, trwającym 8 tygodni wykazano, że obrzęk obwodowy, rozpoznane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano z mniejszą częstością występowania u pacjentów otrzymujących preparat złożony zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny niż u pacjentów, który otrzymywali 5 mg amlodypiny w monoterapii (odpowiednio u 1,6% wobec 4,9%).

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

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania peryndoprylu i amlodypiny.

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy: dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie: klinicznie znamienne niedociśnienie 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.

W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość wchłaniania amlodypiny. Dializa prawdopodobnie nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

Dostępne dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi są ograniczone.

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE są: niedociśnienie tętnicze, wstrząs,

zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przypadku przedawkowania peryndoprylu jest podanie roztworu fizjologicznego soli we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy ciągle monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści wapnia; kod ATC: C09BB04.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Amlessini zawiera dwie substancje czynne przeciw nadciśnieniu o uzupełniających się mechanizmach działania, pozwalające unormować ciśnienie krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia i peryndopryl należący do grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem konwertazy, enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (inhibitor ACE). Konwertaza, inaczej kinaza, jest egzoptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo 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 unieczynnia bradykininę, zahamowanie ACE powoduje zwiększoną aktywność krążących i miejscowych układów kalikreina-kinina (a więc także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel).

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

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolne kanały wapniowe lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, dzięki któremu amlodypina łagodzi objawy dławicowe, nie jest w pełni ustalony. Niemniej wiadomo, że amlodypina zmniejsza następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- Amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowite opory obwodowe (*afterload*), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia obniża zapotrzebowanie mięśnia serca na

energie i zmniejsza zużycie tlenu.

- Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega także na rozszerzaniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Peryndopryl/ Amlodypina

W trwającym 8 tygodni wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu równoległych grup w schemacie czynnikowym, przeprowadzonym u 1 581 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego, preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny (co odpowiada produktowi leczniczemu Amlessini 2,85 mg + 2,5 mg) klinicznie i statystycznie znacząco zmniejszył średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 22,0/13,6 mmHg, w porównaniu z placebo (14,2/9,3 mmHg), z peryndoprylem w dawce 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) i amlodypiną w dawce 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań).

W trwającym 6 miesięcy wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, 1 774 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego otrzymywało albo preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny (co odpowiada produktowi leczniczemu Amlessini 2,85 mg + 2,5 mg), z dostosowaniem dawki do 7 mg/5 mg (co odpowiada produktowi leczniczemu Amlessini 5,7 mg + 5 mg), później do 14 mg/10 mg, a następnie do 14 mg/10 mg w skojarzeniu z indapamidem w dawce 1,5 mg, albo było leczonych schematem walsartan/amlodypina (80 mg walsartanu, z dostosowaniem dawki do 160 mg, następnie walsartan/amlodypina 160 mg/5 mg, a następnie walsartan/amlodypina 160 mg/10 mg).

Po 3 miesiącach schemat oparty na peryndoprylu i amlodypinie wykazał klinicznie i statystycznie znaczące średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (25,9/16,9 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan/amlodypina (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Ciśnienie tętnicze było kontrolowane u 56,4% pacjentów leczonych schematem opartym na peryndoprylu i amlodypinie wobec 49,0% leczonych schematem walsartan/amlodypina ($p = 0,002$), odsetki osób odpowiadających na leczenie wyniosły odpowiednio 87,4% wobec 81,6% ($p < 0,001$). Przewaga schematu opartego na peryndoprylu i amlodypinie nad schematem walsartan/amlodypina w odniesieniu do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz odsetka osób odpowiadających na leczenie były widoczne od 1 miesiąca i utrzymywały się do 6 miesięcy. Wyniki te zostały potwierdzone 24-godzinnym automatycznym pomiarem ciśnienia tętniczego (ang. *automated blood pressure monitoring*, ABPM) przeprowadzonym w podgrupie 1 029 pacjentów. Po 3 i 6 miesiącach obniżenie średniego dla całej doby ciśnienia skurczowego i rozkurczowego było większe dla schematu opartego na peryndoprylu i amlodypinie (odpowiednio 15,5/9,4 mmHg i 17/10,4 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan/amlodypina (odpowiednio 12,7/8,0 mmHg i 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

W 8-miesięcznej otwartej obserwacji uzupełniającej prowadzonej u 1 554 pacjentów profil bezpieczeństwa preparatu złożonego peryndoprylu i amlodypiny był zgodny z profilami bezpieczeństwa peryndoprylu i amlodypiny stosowanych oddzielnie.

W trwającym 9 miesięcy wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, 3 270 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego otrzymywało albo preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny (co odpowiada produktowi leczniczemu Amlessini 2,85 mg + 2,5 mg), z dostosowaniem dawki do 7 mg/5 mg (co odpowiada produktowi leczniczemu Amlessini 5,7 mg + 5 mg), następnie 14 mg/5 mg, a następnie 14 mg/10 mg, albo było leczonych schematem irbesartan/hydrochlorotiazyd (irbesartan w dawce 150 mg, a następnie irbesartan/ hydrochlorotiazyd 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg).

Odsetek pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym statystycznie znacząco zwiększał się

wraz z każdym zwiększeniem dawki peryndoprylu i amlodypiny w każdym okresie oceny ($p < 0,001$ do 3 miesiąca i $p \leq 0,003$ do 6 miesiąca).

Po 6 miesiącach leczenia średnie obniżenie ciśnienia tętniczego było podobne w grupie peryndoprylu i amlodypiny (22,0/10,1 mmHg) oraz w grupie irbesartanu i hydrochlorotiazynu (22,5/9,6 mmHg), zarówno dla ciśnienia skurczowego ($p = 0,116$), jak i rozkurczowego ($p = 0,050$).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: zawroty głowy, kaszel i obrzęk (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych były zgodne z działaniami spodziewanymi na podstawie profilu bezpieczeństwa dla składników produktu: peryndoprylu i amlodypiny.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

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 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny z produktu złożonego nie różnią się w istotny sposób, odpowiednio od szybkości i stopnia 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 pięć metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3-4 godzin.

Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl należy przyjmować 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 konwertazą angiotensyny, lecz jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza:

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. 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 ulega zmianie 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 do nieczynnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i 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.

U pacjentów w podeszłym wieku rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawkowania należy przeprowadzać z ostrożnością, zależnie od czynności nerek. Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. Przed zwiększeniem dawkowania należy monitorować czynność nerek. Zatem obserwacja lekarska powinna polegać na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Amlessini wynosi 2,85 mg + 2,5 mg co drugą dobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Amlodypina nie jest usuwana z ustroju za pomocą dializy. Eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. Zatem obserwacja lekarska powinna polegać na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z chorobą wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.2 i 4.4). 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%.

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 modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl/Amlodypina

Przedkliniczne badanie dotyczące bezpieczeństwa wykazało, że preparat złożony zawierający peryndopryl i amlodypinę był dobrze tolerowany u szczurów. Wyniki uzyskane w trwającym 13 tygodni badaniu toksyczności po podaniu doustnym u szczurów były zgodne z wynikami uzyskanymi dla peryndoprylu i amlodypiny, gdy te substancje czynne podawano oddzielnie. Nie było nowego toksycznego działania lub nasilonej toksyczności, związanych z którymkolwiek ze składników.

Peryndopryl

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednakże wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około i poporodowej. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

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.

Zaburzenie płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w

przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, 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 podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatozoidów oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

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, klinicznej, zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań 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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 10, 30, 60, 90 i 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amllessini, 2,85 mg + 2,5 mg, tabletki

Pozwolenie nr 24911

Amllessini, 5,7 mg + 5 mg, tabletki

Pozwolenie nr 24912

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.02.2022