

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 5 mg + 5 mg, tabletki  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 5 mg + 10 mg, tabletki  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 10 mg + 5 mg, tabletki  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 10 mg + 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 5 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 3,4 mg peryndoprylu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.  
Jedna tabletki zawiera 5 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 3,4 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.  
Jedna tabletki zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 6,8 mg peryndoprylu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.  
Jedna tabletki zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 6,8 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 41,672 mg laktozy jednowodnej.  
Jedna tabletki zawiera 41,672 mg laktozy jednowodnej.  
Jedna tabletki zawiera 83,344 mg laktozy jednowodnej.  
Jedna tabletki zawiera 83,344 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

(5 mg + 5 mg) Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem "5/5" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: ok. 4,3 mm szerokości i 8,1 mm długości.

(5 mg + 10 mg) Białe, kwadratowe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem "5/10" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: ok. 6,2 mm szerokości i 6,2 mm długości.

(10 mg + 5 mg) Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem "10/5" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: średnica ok. 6,9 mm.

(10 mg + 10 mg) Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem "10/10" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: średnica ok. 8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, u których uzyskano

odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i amlodypiny w takich samych dawkach.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Stosowanie złożonego produktu leczniczego nie jest odpowiednie do rozpoczynania leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, można zmodyfikować dawkę produktu leczniczego lub rozważyć dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### *Niewydolność nerek i pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)*

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona. Dlatego standardowa kontrola leczenia obejmuje w takim przypadku częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Skojarzenie peryndoprylu z amlodypiną można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 60$  ml/min, natomiast nie jest ono odpowiednie dla pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min. U tych pacjentów zalecane jest oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników.

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych jest w tym samym stopniu dobrze tolerowana. U pacjentów w podeszłym wieku są zalecane zwykłe schematy dawkowania, ale zwiększania dawkowania należy dokonywać z ostrożnością. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### *Niewydolność wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)*

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, dlatego należy zachować ostrożność i rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Aby ustalić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy oddzielnie dostosować dawkę poszczególnych substancji czynnych (amlodypiny i peryndoprylu). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkiej niewydolności wątroby. Stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę u dzieci oraz młodzieży, ponieważ dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z amlodypiną u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1)..

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancje czynne lub inny inhibitor ACE lub pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- obrzęk naczynioruchowy, związany z poprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie,

- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6),
- ciężkie niedociśnienie,
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny,
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca,
- jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).
- 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

Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia, dotyczące poszczególnych substancji czynnych, odnoszą się także do produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę.

##### Związane z peryndoprylem:

##### *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 złożonego i obserwować pacjenta, aż do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, objawy zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

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.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć leczenie doraźne; może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) podtrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Rzadko donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C1

była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, zgłaszających ból brzucha (patrz punkt 4.8).

*Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL:*

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

*Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych, zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE, jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem odczulającym.

*Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość:*

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o występowaniu neutropenii lub agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, u których stosuje się leczenie lekiem immunosupresyjnym, leczenie allopurynelem lub prokainamidem lub u których występuje kilka czynników ryzyka, zwłaszcza jeśli istniało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

*Ciąża:*

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli właściwe, wdrożyć inne leczenie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6).

*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 skojarzenia peryndoprylu z amlodypiną 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 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.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, przyjmowanie peryndoprylu może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie wymaga przerwania leczenia. W przypadku, gdy dojdzie do niedociśnienia objawowego, konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu.

#### *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 niewydolnością 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. Wymagane może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

#### *Niewydolność wątroby:*

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczk lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze (patrz punkt 4.8).

#### *Różnice etniczne:*

Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z większą częstością występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów 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:*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora ACE.

#### *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie ogólne:*

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub otrzymujących znieczulenie środkami powodującymi niedociśnienie, skojarzenie peryndoprylu z amlodypiną może blokować tworzenie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, można je wyrównać przez zwiększenie objętości płynów.

*Stężenie potasu w surowicy:*

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 i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, diuretyki (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd) a także u pacjentów przyjmujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. 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 podawania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

*Stan po przeszczepieniu nerki:*

Nie ma danych dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

*Pacjenci poddawani hemodializie:*

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

*Stabilna choroba niedokrwienna serca:*

W przypadku wystąpienia, podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od jego nasilenia), przed kontynuowaniem leczenia należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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.

*Związane z amlodypiną:*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

*Pacjenci z niewydolnością serca:*

Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z zachowaniem środków ostrożności.

W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 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 (patrz punkt 5.1). Leki z

grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

*Niewydolność wątroby:*

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z niewydolnością wątroby; nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Z tego względu stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może być wymagane stopniowe zwiększanie dawki oraz zapewnienie uważnej kontroli.

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

Zwiększenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

*Niewydolność nerek:*

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

Wspólne dla skojarzenia peryndoprylu i amlodypiny:

Wszystkie wymienione powyżej ostrzeżenia, dotyczące poszczególnych substancji czynnych, odnoszą się także do produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę.

Środki ostrożności

*Interakcje*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania skojarzenia peryndoprylu i amlodypiny z litem, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz dantrolenem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

*Substancje pomocnicze:*

*Laktoza*

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu.

*Sód*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Związane z peryndoprylem

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

*Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego:*

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

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

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane:*

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

##### *Lit:*

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

##### *Estramustyna:*

Ryzyko zwiększonej częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

#### *Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:*

##### *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.

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy $\geq 3$ g na dobę:*

Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE 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 uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

*Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące):*

Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, otrzymujących insulinę lub sulfonamidy hipoglikemizujące. Występowanie epizodów hipoglikemii jest bardzo rzadkie (jest to prawdopodobnie związane z poprawą tolerancji glukozy, co skutkuje zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).

*Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:*

*Leki moczopędne:*

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, zwłaszcza pacjenci z niedoborem objętości płynów i (lub) soli, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekiem moczopędnym, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem, stosowanym w małych i zwiększanych dawkach.

*Leki sympatykomimetyczne:*

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe 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 (wlew): 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 szczególnej ostrożności:*

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, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

*Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:*

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

*Inne skojarzenia:*

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

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.

*Symwastatyna:*

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg spowodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę w porównaniu do symastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę dobową symwastatyny do 20 mg.

*Takrolimus:*

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

Związane z produktem złożonym (peryndopryl i amlodypina)

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:

Baklofen: Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

- Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia krwionośne:  
jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie obniżające ciśnienie peryndoprylu i amlodypiny. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego, dlatego należy zachować ostrożność.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (związanego z retencją soli i wody przez kortykosteroidy).
- Leki blokujące receptory alfa (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna): nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko 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**

Zważywszy na działania poszczególnych składników tego złożonego produktu na ciążę i laktację:

Nie zaleca się stosowania produktu Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals podczas pierwszego trymestru ciąży.

Stosowanie produktu Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals podczas laktacji. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie produktu Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

### Ciąża:

#### Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny otrzymywać inną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorem ACE jest konieczne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE, począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

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

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu u kobiet karmiących piersią ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania. Należy stosować inne leczenie, o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

#### 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 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:

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o odwracalnych zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne odnośnie potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność nie są wystarczające. W jednym badaniu na szczurach wykazano szkodliwe działanie na płodność samców (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### Peryndopryl

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęstsze działania niepożądane, obserwowane i zgłaszane podczas badań klinicznych to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

##### Amlodypina

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia są: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęki i zmęczenie.

b/ Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem lub amlodypiną podawanymi oddzielnie zgłaszano następujące działania niepożądane - są wymienione 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
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 G-6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)		Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
<b>czne:</b>			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, odwracalna po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
	Splątanie	Rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Niezbyt 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	-
	Parestezja	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Hipertonia	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia pozapiramidowe	Nieznana	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Szum uszny	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca	Często	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa	-	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)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Często	Rzadko
	Niedociśnienie (oraz objawy z nim związane)	Niezbyt często	Często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Objaw Raynauda	-	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu</b>	Duszność	Niezbyt często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo rzadko	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Ból brzucha, nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	Niezbyt często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Biegunka, zaparcie	Niezbyt często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia smaku	-	Często	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką	Bardzo rzadko	-
	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przeważnie na skutek cholestazy)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quinckego	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Przebarwienia skóry	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka, osutka	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	Nieznana	-
	Zapalenie skóry złuszczące	Bardzo rzadko	-
	Nadwrażliwość na światło	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
Nasilenie łuszczyca	-	Rzadko	
Pemfigoid	-	Niezbyt często*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek	Często	-
	Ból stawów, ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
Zaburzenia	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Niezbyt często	-
	Zaburzenia erekcji	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Często	Niezbyt często*
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Astenia	Niezbyt 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 bilirubiny w surowicy i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

\*Częstość obliczona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie.

#### Dodatkowa informacja dotycząca amlodypiny

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego podczas stosowania antagonistów wapnia.

#### 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 złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę u ludzi.

Dane dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

*Objawy:* dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i potencjalnie tachykardię odruchową. Opisywano znaczne i

potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganie oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

*Leczenie:* klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga czynnego podtrzymywania układu sercowo - naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu.

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.

Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutek blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka może okazać się skuteczne w niektórych przypadkach. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom do 2 godzin po zażyciu 10 mg amlodypiny spowodowało zmniejszenie wchłaniania amlodypiny.

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

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi.

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na podaniu 0,9% roztworu NaCl we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Należy również rozważyć podanie wlewu angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin, o ile leki te są dostępne. Peryndopryl może być eliminowany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy zastosować elektrostymulację serca. 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:

#### Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, zwany również kinazą, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy — substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm uczestniczy w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego przez inhibitory ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia tętniczego: łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego. Powoduje on zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie w chwili najmniejszego stężenia leku zazwyczaj odpowiada 87% do 100% działania maksymalnego.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, do normalizacji ciśnienia dochodzi w ciągu miesiąca, bez zjawiska tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia krwionośne peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

#### Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową:

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie EUROPA, kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, 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 zmniejszające 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 pierwszorzędnego 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 pierwszorzędnego 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 Nefropathy 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:

#### Mechanizm działania

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych (wolno działający bloker kanałów lub antagonistą jonów wapnia).

Mechanizm działania hipotensyjnego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni ustalony, ale ważną rolę odgrywają dwa rodzaje działań:

- amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, obciążenie serca prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na energię i zużycie tlenu,
- mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega również na rozszerzeniu głównych tętnic 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).

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, które utrzymuje się przez 24 godziny. Z powodu opóźnionego początku działania, amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia.

U pacjentów z dławicą piersiową, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, wydłuża czas do wystąpienia bólu wieńcowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza częstość bólów dławicowych, a także zastosowanie nitrogliceryny.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian w stężeniu lipidów w osoczu, jest odpowiednia dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

#### Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową:

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu

prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów, o nazwie CAMELOT (*ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata wśród uczestników badania 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny związane było z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

<b>Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT</b>					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Efekt	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
<b><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></b>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>,003</u>
<b><u>Poszczególne składniki</u></b>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Skróty: TIA – przemijający napad niedokrwienności; CI- przedział ufności.

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca:

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało umieralności ani łącznie chorobowości i umieralności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną ilością zgłoszeń dotyczących wystąpienia obrzęku płuc.

#### Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (badanie ALLHAT):

W celu porównania skuteczności amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako nowych leków pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym – chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę w leczeniu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą (w odniesieniu do wskaźników chorobowości i śmiertelności, *ang. morbidity-mortality*) o nazwie *Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*.

W badaniu poddano randomizacji i obserwowano średnio przez 4,9 roku grupę 33 357 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych. U pacjentów stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, taki jak: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (przed > 6 miesiącami przed włączeniem do badania) lub udokumentowane inne schorzenie sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym (sumarycznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie frakcji HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca potwierdzony elektrokardiograficznie lub echokardiograficznie (20,9%), czynne palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym były zakończone zgonem przypadki choroby niedokrwiennej serca lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98, 95% CI [0,90-1,70] p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności z wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon, RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

#### *Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)*

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Szybkość i stopień wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny ze złożonego produktu leczniczego zawierającego peryndopryl i amlodypinę nie różnią się znacząco od wartości dla obu substancji w oddzielnie podawanych tabletkach.

### Peryndopryl:

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu peryndopryl jest wchłaniany szybko, by osiągnąć stężenie maksymalne 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, które 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. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, jednak jest zależne od stężenia.

### Eliminacja

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

#### *Szczególne grupy pacjentów*

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.

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Kinetyka peryndoprylatu ulega zmianie 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 nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

#### Metabolizm/eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin dla dawkowania raz na dobę.

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Około 60% podanej dawki ulega wydaleniu z moczem w postaci metabolitów, 10% w postaci niezmienionej.

#### *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 ma tendencję do zmniejszania się, co skutkuje zwiększeniem AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie wartości pola pod krzywą stężenia leku w czasie i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były zgodne z oczekiwaniami dla pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym z udziałem 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) podawano amlodypinę w dawkach 1,25 mg i 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wyniósł odpowiednio 22,5 i

27,4 l/h u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano duże różnice w narażeniu pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

### 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 teratogenego. 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.

#### Amlodypina:

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.

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/m<sup>2</sup>). W innym badaniu samcom szczurów podawano amlodypinę bezytan 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 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/m<sup>2</sup>, 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.

\* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan  
Powidon K30  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)  
Magnezu stearynian (E572)  
Wapnia wodorofosforan

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.  
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik do tabletek z PP zamknięty korkiem z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zabezpieczeniem gwarancyjnym i nakładką redukcyjną z PE.

5 mg + 5 mg; wielkość opakowań: 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3 x 30), 100 i 120 (2 x 60) tabletek.  
5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg: wielkość opakowań: 30, 50, 60, 90, 90 (3 x 30), 100 i 120 (2 x 60) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych zaleceń.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 5 mg + 5 mg, tabletki – pozwolenie nr 21860  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 5 mg + 10 mg, tabletki – pozwolenie nr 21861  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 10 mg + 5 mg, tabletki – pozwolenie nr 21862  
Perindopril + Amlodipine Teva Pharmaceuticals, 10 mg + 10 mg, tabletki – pozwolenie nr 21863

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

Maj 2014 r.

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

Lipiec 2022 r.