

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vilpin Combi, 5 mg + 5 mg, tabletki
Vilpin Combi, 5 mg + 10 mg, tabletki
Vilpin Combi, 10 mg + 5 mg, tabletki
Vilpin Combi, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 3,408 mg peryndoprylu przekształcanego *in situ* do peryndoprylu sodu oraz 6,935 mg amlodypiny bezyłanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Każda tabletką zawiera 5 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 3,408 mg peryndoprylu przekształcanego *in situ* do peryndoprylu sodu oraz 13,87 mg amlodypiny bezyłanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

Każda tabletką zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 6,815 mg peryndoprylu przekształcanego *in situ* do peryndoprylu sodu oraz 6,935 mg amlodypiny bezyłanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Każda tabletką zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu, co odpowiada 6,815 mg peryndoprylu przekształcanego *in situ* do peryndoprylu sodu oraz 13,87 mg amlodypiny bezyłanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką Vilpin Combi, 5 mg + 5 mg, zawiera 86,6 mg izomaltu.

Każda tabletką Vilpin Combi, 5 mg + 10 mg, zawiera 86,6 mg izomaltu. Każda tabletką Vilpin Combi, 10 mg + 5 mg, zawiera 173,2 mg izomaltu.

Każda tabletką Vilpin Combi, 10 mg + 10 mg, zawiera 173,2 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

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

Wymiary: ok. 9 mm x 5 mm

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

Wymiary: średnica ok. 7 mm

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

Wymiary: ok. 13 mm x 7 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. 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Vilpin Combi 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

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

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

Zaburzenia czynności 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 też zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Skojarzenie peryndoprylu z amlodypiną można stosować u pacjentów z kliresem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie powinno być stosowane u pacjentów z kliresem 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.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności 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 zaburzeniem czynności wątroby, należy oddzielnie dostosować dawkę amlodypiny i peryndoprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkim zaburzeniu czynności wątroby. Stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę u dzieci oraz młodzieży, ponieważ dotychczas nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w skojarzeniu z amlodypiną u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którykolwiek inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie (patrz punkt 4.4);
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie produktu złożonego, zawierającego peryndopryl i amlodypinę z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym, zawierającym peryndopryl i amlodypinę przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5);
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

Związane z amlodypiną:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub pochodne dihydropirydyny;
- ciężkie niedociśnienie;
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny;
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej wysokiego stopnia);
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

Związane z produktem Vilpin Combi:

Wszystkie wyżej wymienione przeciwwskazania odnoszące się do każdego składnika produktu, dotyczą również produktu Vilpin Combi.

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Ostrzeżenia specjalne

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.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. 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 inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a poziom C-1 esterazy był prawidłowy. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany z zastosowaniem procedur medycznych obejmujących tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. 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).

Stosowanie skojarzone peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli leczenie produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywane, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (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 (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

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 allopurynolem 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).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić

dotatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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 tętnicze powinny być często i bardzo dokładnie monitorowane.

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie będą reagowali na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

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).

Środki ostrożności

Niedociśnienie

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 z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w trakcie leczenia produktem złożonym zawierającym peryndopryl i amlodypinę. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

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.

Zaburzenia czynności 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 zaburzoną czynnością 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 nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, nastąpiło, zwykle niewielkiego stopnia i przemijające, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leku moczopędnego. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

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

Rasa

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

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.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu, a także zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprym i sulfametoksazol), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować poważne, czasem powodujące zgon zaburzenia rytmu serca. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie peryndoprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych produktów uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5)

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Związane z amlodypiną

Środki ostrożności

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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 zaburzeniami czynności 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 ani dantrolenem (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze:

Sód

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

Izomalt

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z peryndoprylem

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego, zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem Vilpin Combi może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasowe, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprym i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas - amiloryd. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Vilpin Combi z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często monitorując stężenie potasu w surowicy krwi.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

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

Pozaustrójowe metody leczenia

Pozaustrójowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności

(np. błon poliakrylonitrylowych) lub 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.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny

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

Estramustyna

Ryzyko zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

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

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w przypadku zaburzeń czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemizujące). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz niżej.

Lit

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

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące):

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego

przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki.

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

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawce 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE: U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia lub zaburzenia 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 NLPZ (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i niewybiórczymi NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może 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. Podczas leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto

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

Związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Dantrolen (infuzja)

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

Jednoczesne stosowanie znanych induktorów CYP3A4 może powodować zmiany stężenia amlodypiny w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jednoczesnego stosowania, jak i po jego zakończeniu - szczególnie w przypadku silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) - należy kontrolować ciśnienie tętnicze 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.

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

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

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

Takrolimus

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

Inhibitory kinazy mTOR

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

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 minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć kontrolę stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę, a w razie konieczności zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Wielokrotne, jednoczesne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie o 77% narażenia na symwastatynę, w porównaniu z podawaniem symwastatyny w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

Inne skojarzenia

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

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

Związane z produktem złożonym, zawierającym peryndopryl i amlodypinę

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Baklofen

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeśli to konieczne.

Jednoczesne stosowanie, wymagające rozważenia

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

Oslabienie 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 złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę podczas pierwszego trymestru ciąży.

Stosowanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę podczas laktacji. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę, 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:

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 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 niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

b) Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu peryndoprylu lub amlodypiny podawanych w monoterapii obserwowano następujące działania niepożądane - wymienione zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz według następujących 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
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 na skutek zaburzeń enzymatycznych u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	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*
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Zmieniony nastrój (w tym niepokój)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
Zaburzenia	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Niezbyt często*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
układu nerwowego	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 (zespół pozapiramidowy)	Nieznana	-
	Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Stan splątania	Rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Widzenie podwójne		-	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie	Często	Rzadko*
	Niedociśnienie (oraz objawy z nim związane)	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych Objaw Raynauda	Bardzo rzadko -	Niezbyt często* Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Często
	Kaszel	Niezbyt często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Ból brzucha	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
	Niestrawność	Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	Często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Zaparcie	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko -	- 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	Niezbyt często
	Wysypka, osutka	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Nieznana	-
	Zapalenie skóry złuszczone	Bardzo rzadko	-
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko
Pemfigoid	-	Niezbyt często*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek)	Często	-
	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Kurcze mięśni	Często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
	Ginekomastia	Niezbyt często	-
	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Bardzo często	-
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Astenia	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 we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

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

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 wskazują, że duże przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i potencjalnie tachykardię odruchową. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu zakończonym zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania 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 roztworu soli fizjologicznej 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: 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach 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 z 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.

Stabilna choroba wieńcowa

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.

Podwójna blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – dane z badań klinicznych

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

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina:

Mechanizm działania

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przez błonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni ustalony, niemniej wiadomo, że amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, odciążenie 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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

Choroba wieńcowa

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, 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 zmniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Efekt	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość <i>P</i>
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> 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>
<u>Poszczególne składniki</u>					
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) 6 (0,9)	19 (2,9) 12 (1,8)	11 (1,6) 8 (1,2)	0,73 (0,37-1,46) 0,50 (0,19-1,32)	,37 ,15
Udar mózgu lub TIA					
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) 0	5 (0,8) 4 (0,6)	4 (0,6) 1 (0,1)	0,59 (0,14-2,47) NA	,46 ,04
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych					

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

Niewydolność 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 wskazujących na 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 mięśnia sercowego (badanie ALLHAT):

W celu porównania skuteczności amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonistów kanału wapniowego) 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 2,5 mg i 5,0 mg z 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 osiągane 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Kinetyka peryndoprylu 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%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

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

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

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

Podczas badań długoterminowych nie zaobserwowano potencjału rakotwórczego u szczurów i myszy.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

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 mc.

Wpływ na płodność

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

Rakotwórczość, mutagenność

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 mc./dobę, nie dostarczyły dowodów na rakotwórczość. Największa dawka (która dla myszy była zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg na dobę na podstawie przeliczenia mg/m², a dla szczurów była dwukrotnie* większa) była bliska maksymalnej tolerowanej dawce dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Powidon K30
Izomalt
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

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 produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały nieprzezroczysty pojemnik na tabletki z PP oraz biały nieprzezroczysty korek z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i zabezpieczeniem gwarancyjnym z PE, nakładką redukcyjną.

Wielkości opakowań:

5 mg + 5 mg: 10, 30 oraz opakowania zbiorcze 90 (3 x 30) tabletek

5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg: 30 oraz opakowania zbiorcze 90 (3 x 30) 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 B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vilpin Combi, 5 mg + 5 mg, tabletki – pozwolenie nr: 26677

Vilpin Combi, 5 mg + 10 mg, tabletki – pozwolenie nr: 26678

Vilpin Combi, 10 mg + 5 mg, tabletki – pozwolenie nr: 26679
Vilpin Combi, 10 mg + 10 mg, tabletki – pozwolenie nr: 26680

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.10.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.11.2023 r.