

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAramlessa, 7 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 7 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 4,75 mg peryndoprylu), amlodypiny bezylan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny oraz 2,5 mg indapamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe (średnica 8 mm), obustronnie wypukłe tabletki, z oznaczeniem K4 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CoAramlessa jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i amlodypiny w produkcie złożonym oraz indapamidu w oddzielnym produkcie, w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletka produktu leczniczego CoAramlessa na dobę, najlepiej przyjmowana rano, przed posiłkiem.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Produkt leczniczy CoAramlessa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

Standardowe postępowanie polega na kontrolowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Produkt leczniczy CoAramlessa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem leczniczym CoAramlessa jeżeli czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie zaburzona. Standardowe postępowanie powinno polegać na kontrolowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego CoAramlessa u dzieci oraz młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inhibitory ACE, pochodne dihydropirydyny, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 4.4.).
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Hipokaliemia.
- 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).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAramlessa z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym CoAramlessa 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 nerkowej zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem CoAramlessa wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli konieczne okaże się ponowne podanie leku, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

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 CoAramlessa i rozpocząć odpowiednie monitorowanie, które należy

kontynuować do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zazwyczaj ustępuje bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwhistaminowych może złagodzić objawy.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnie lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie. Może to obejmować podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjenci powinni być pod ścisłą opieką lekarską 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 przyjmowania produktu CoAramlessa (patrz punkt 4.3).

Rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy 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 stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano na podstawie tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie 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 podania ostatniej dawki produktu CoAramlessa. Jeśli leczenie produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywane, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem CoAramlessa 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 leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów, reakcji tych uniknięto po czasowym odstawieniu inhibitorów ACE, ale pojawiły się one ponownie po nieumyślnym ponownym podaniu leku.

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Produkt leczniczy CoAramlessa należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenia czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, niekiedy oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli u takich pacjentów stosuje się produkt CoAramlessa należy okresowo kontrolować u nich liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

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 krwi należy bardzo uważnie monitorować.

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

Pierwotny aldosteronizm

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego CoAramlessa podczas ciąży. Jeśli leczenie produktem CoAramlessa nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie produktu CoAramlessa i, jeśli konieczne, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy CoAramlessa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Standardowe postępowanie polega na kontrolowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi (patrz punkt 4.2).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli występuje również nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez widocznej wcześniejszej choroby naczyń nerkowych wystąpiło zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza gdy peryndopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności 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 jest dializowalna.

Tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku należy zweryfikować stężenie kreatyniny w osoczu, uwzględniając wiek, masę ciała oraz płeć.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, spowodowana początkowym podawaniem leków moczopędnych, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Przeszczep nerki

Ponieważ nie ma doświadczenia dotyczącego podawania produktu CoAramlessa pacjentom po niedawnym przeszczepie nerki, leczenie produktem CoAramlessa nie jest zalecane.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. Jeśli to wystąpi, należy natychmiast przerwać podawanie produktu CoAramlessa.

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe.

U pacjentów przyjmujących produkt CoAramlessa, u których wystąpi żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub encefalopatia wątrobową, należy przerwać leczenie produktem CoAramlessa i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu. Obserwacja medyczna powinna polegać na kontrolowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem środków ostrożności.

Produkt leczniczy CoAramlessa należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ amlodypina może zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności.

Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz sodu

Inhibitory ACE mogą powodować spadek ciśnienia krwi. Niedociśnienie objawowe jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem i jest bardziej prawdopodobne w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np.: wskutek przyjmowania leków moczopędnych, stosowania diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów, lub u których występuje ciężkie nadciśnienie tętnicze renino-zależne (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy bardzo dokładnie obserwować ciśnienie krwi, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy podczas leczenia produktem CoAramlessa.

Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli to konieczne, podać wlew dożylny roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu leczniczego, może on być zazwyczaj podawany bez przeszkód po podwyższeniu ciśnienia krwi w wyniku uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach należy oznaczać stężenie sodu w osoczu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego konieczne jest regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu. Oznaczenie stężenia sodu należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Podawanie jakiegokolwiek leku moczopędnego może powodować hiponatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatremia i hipowolemia mogą być odpowiedzialne za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy podawać z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz niedrożnością drogi odpływu z lewej komory, taką jak zwężenie aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Różnice etniczne

Inhibitory ACE powodują częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów rasy innej niż czarna.

Inhibitory ACE mogą być mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej niż u osób rasy innej niż czarna, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest nieproduktywny, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych lekami, powodującymi obniżenie ciśnienia tętniczego, peryndopryl może hamować wytwarzanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Produkt leczniczy CoAramlessa należy odstawić na jeden dzień przed zabiegiem. W przypadku wystąpienia niedociśnienia przypuszczalnie spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie kontrolować stężenia glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia produktem CoAramlessa, zwłaszcza w przypadku hipokaliemii.

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu CoAramlessa i leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

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 wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, pojedynczo lub w skojarzeniu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas albo innych leków, powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol, inne inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus,

trimetoprim), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasami zakończone zgonem. 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 jednocześnie stosowanie produktu leczniczego CoAramlessa i wyżej wymienionych produktów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Hipokaliemia

Podczas stosowania tiazydowych oraz podobnych leków moczopędnych występuje duże ryzyko utraty potasu z hipokaliemią. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia hipokaliemii (< 3,4 mmol/l) u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, niedożywieni i (lub) przyjmujący wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność preparatów naparstnicy oraz ryzyko arytmii.

W grupie ryzyka znajdują się również pacjenci z wydłużonym odstępem QT w zapisie EKG, bez względu czy etiologia jest wrodzona czy jatrogena. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, są wtedy czynnikami predysponującymi do wystąpienia ciężkiej arytmii, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

Wykrycie hipokaliemii wymaga jej skorygowania. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Hiperkalcemia

Tiazydy i podobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc.

Leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie magnezu

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezmię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Kwas moczowy

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej.

Sportowcy

Sportowcy powinni wziąć pod uwagę, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może powodować pozytywny wynik testu antydopingowego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Produkty lecznicze wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym CoAramlessa może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, 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, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas – amiloryd. Skojarzone stosowanie produktu CoAramlessa oraz tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego CoAramlessa z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy krwi.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

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

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu

dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

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.

Estramustyna

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

Leki oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), potas (sole)

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Inhibitory ACE nie mogą być stosowane w skojarzeniu z substancjami hiperkaliemicznymi, chyba że występuje hipokaliemia.

Stosowanie produktu CoAramlessa z wyżej wymienionymi produktami nie jest zalecane (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 poniżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się stosowania produktu CoAramlessa z litem, jeśli jednak jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dantrolen (infuzja)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania produktu CoAramlessa zawierającego amlodypinę, antagonistę wapnia, u pacjentów podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Leki powodujące torsade de pointes takie jak, ale nie ograniczając się do nich

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid, bretylium),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
 - pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
 - pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol), inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd),
 - inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza typu *torsades de pointes* (czynnikiem ryzyka jest hipokaliemia).

Przed wprowadzeniem takiego skojarzenia należy kontrolować hipokaliemię i korygować ją w razie konieczności. Monitorowanie kliniczne, stężenia elektrolitów w osoczu i EKG.

Należy stosować substancje, których działanie nie powoduje zaburzeń rytmu serca *typu torsades de pointes* w przypadku hipokaliemii.

Inne związki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (dożylnie), gliko- i mineralokortykoidy (stosowane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę

Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addytywne).

Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i wyrównać je, jeśli konieczne. Szczególna uwaga jest wymagana w przypadku stosowania glikozydów naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

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

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem stosowania produktu CoAramlessa, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu.

Podczas pierwszych tygodni leczenia produktem CoAramlessa, należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton, triamteren, amilorid)

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

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

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

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

Chociaż racjonalne skojarzenia są przydatne u niektórych pacjentów, nadal może wystąpić hipokaliemia lub hiperkaliemia, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą. Należy monitorować stężenie potasu w osoczu i zapis EKG, a w razie konieczności zweryfikować leczenie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę

Jeśli inhibitory ACE i indapamid są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie produktu CoAramlessa i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz

zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

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 stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczny nadzór kliniczny oraz dostosowanie dawki produktu CoAramlessa.

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

Glikozydy nasercowe

Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Allopurynol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga pewnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki), leki rozszerzające naczynia krwionośne, leki przeciwdepresyjne typu imipraminy i leki neuroleptyczne

Jednoczesne stosowanie tych produktów może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAramlessa i ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze, dlatego należy zachować ostrożność.

Metformina

Zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej po metforminie, spowodowanej czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpyschotyczne/ leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpyschotycznych z produktem CoAramlessa może powodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi.

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe produktu CoAramlessa.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Oslabienie dzialania przeciwnadciśnieniowego (retencja soli i wody spowodowana kortykosteroidami).

Antagoniści receptora alfa-adrenergicznego (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Zwiększone dzialanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR)

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

Amifostyna

Może nasilać dzialanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny.

Sole złota

U pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl, rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (ang. *nitritoid reactions*) – nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.

Środki kontrastujące zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, jeśli zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod.

Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Wapń (sole)

Ryzyko hiperkaliemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi oraz zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu bez zmiany stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoboru wody/sodu, w przypadku jednoczesnego podawania z indapamidem.

Aby uniknąć toksycznego dzialania takrolimusu, podczas stosowania produktu CoAramlessa u pacjenta leczonego takrolimusem należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi oraz dostosować jego dawkę, jeśli jest to konieczne.

Cyklosporyna

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet w przypadku braku niedoborów wody i soli.

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

Grejpfrut

Nie zaleca się podawania produktu CoAramlessa z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ biodostępność amlodypiny może być zwiększona u niektórych pacjentów, co może prowadzić do nasilenia dzialania obniżającego ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego CoAramlessa podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt CoAramlessa jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Produkt CoAramlessa nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Zatem należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu CoAramlessa, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Peryndopryl

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są ostateczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje działanie toksyczne na ludzki płód (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

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

Indapamid

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w okresie ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego CoAramlessa podczas karmienia piersią.

Peryndopryl

Ponieważ brak informacji odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszym profilu bezpieczeństwa.

Amlodypina

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%, z wartością maksymalną wynoszącą 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Indapamid

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Płodność

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

Amlodypina

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego CoAramlessa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Peryndopryl, amlodypina i indapamid mogą wywierać 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.

W takim przypadku zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania produktu CoAramlessa, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem, amlodypiną lub indapamidem obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz według następującej częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Amlodypina	Indapamid

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	Niezbyt często	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	-
	Leukopenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Bardzo rzadko	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	-	Często
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Hipochloremia	-	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	-	Rzadko
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Hiperkalcemia	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	-	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-	-
	Stan splątania	Bardzo rzadko	Rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często	-
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często	Rzadko
	Parestezja	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Niezbyt często*	Często	-
	Niedoczulica	-	Niezbyt często	-
	Zaburzenia smaku	Często	Niezbyt często	-
	Drżenie	-	Niezbyt często	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Niezbyt często	Nieznana

	Wzmózione napięcie	-	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	-	Bardzo rzadko	-
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Często	Nieznana
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	-	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	-	Nieznana
	Podwójne widzenie	-	Często	-
	Krótkowzroczność	-	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	-	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często	Niezbyt często	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	-	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	Często	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko*	Często	-
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4)	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	Bardzo rzadko	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-
Zaburzenia układu	Kaszel	Często	Niezbyt często	-
	Duszność	Często	Często	-

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Często	-
	Zaparcie	Często	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	Często	-
	Niestrawność	Często	Często	-
	Nudności	Często	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	Rzadko
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	Często	-
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Żółtaczka	-	Bardzo rzadko	-
	Nieprawidłowa czynność wątroby	-	-	Bardzo rzadko
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	-	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	Niezbyt często	-
	Wysypka	Często	Niezbyt często	-
	Osutka	-	Niezbyt często	-
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	-	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4).	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	-	Niezbyt często	-
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Bardzo rzadko	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry	-	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Nieznana	Bardzo rzadko

	Obrzęk Quinckiego	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Często	Nieznana
	Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek)	-	Często	-
	Ból stawów	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Osłabienie mięśni	-	-	Nieznana
	Ból mięśni	Niezbyt często*	Niezbyt często	Nieznana
	Rabdomioliza	-	-	Nieznana
	Ból pleców	-	Niezbyt często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego układowego	-	-	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu	-	Niezbyt często	-
	Oddawanie moczu w nocy	-	Niezbyt często	-
	Częstomocz	-	Niezbyt często	-
	Bezmocz/skapomocz	Rzadko*	-	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	-	-
	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego	Zaburzenie erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często	-
	Zmęczenie	-	Często	Rzadko
	Obrzęk	-	Bardzo często	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Ból	-	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-	-

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l u 10% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l u 25% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego CoAramlessa u ludzi.

Peryndopryl

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi.

Objawy

Objawami przedawkowania inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Leczenie

Zalecane leczenie przedawkowania to podawanie roztworu soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) dożylnie podanie amin katecholowych, jeśli takie leczenie jest dostępne. Peryndopryl może zostać usunięty z krążenia metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku odpornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Amlodypina

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (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 znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

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

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

Indapamid

Objawy

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 16-krotnie większych niż dawka terapeutyczna.

Objawy ostrego zatrucia indapamidem mają postać przede wszystkim zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

Na początku konieczna jest szybka eliminacja połkniętej substancji poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, następnie zapewnienie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, inne leki złożone, kod ATC: C09BX01.

CoAramlessa jest produktem złożonym, zawierającym trzy substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach działania, pozwalających kontrolować ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Peryndopryl z arginina jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, amlodypina – antagonistą wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny, a indapamid – chlorosulfamylowym lekiem moczopędnym.

Farmakologiczne właściwości produktu CoAramlessa wynikają z działania poszczególnych substancji czynnych. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Mechanizm działania

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I do angiotensyny II (konwertaza angiotensyny, ACE). Konwertaza lub też kinaza jest egzoptydazą, która umożliwia konwersję angiotensyny I do zwężającej naczynia krwionośne angiotensyny II, a także powoduje degradację rozszerzającej naczynia bradykininy do nieaktywnego heptapeptydu. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, inhibicja ACE

powoduje również zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreina-kinina (jak również aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm uczestniczy w obniżającym ciśnienie działaniu inhibitorów ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

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

Amlodypina

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

Indapamid

Indapamid jest nietiazydowym sulfonamidem z pierścieniem indolowym, należącym do rodziny leków moczopędnych. W dawce 2,5 mg na dobę indapamid wykazuje przedłużone działanie przeciwnadciśnieniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl

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

Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „odbicia” na nadciśnienie tętnicze.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.

W razie konieczności, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego działania synergicznego.

Skojarzenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Amlodypina

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

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

Prawdopodobnie amlodypina rozszerza też główne tętnice wieńcowe i tętniczki wieńcowe, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, amlodypina nie powoduje ostrego niedociśnienia tętniczego.

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

Indapamid

Indapamid w monoterapii ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczekowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy stosuje się większą niż zalecana dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga plateau, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto, wykazano, że w leczeniu krótko-, średnio- i długookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na gospodarkę lipidową: triglicerydy, LDL-cholesterol i HDL-cholesterol,
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Peryndopryl/Amlodypina

Badanie ASCOT-BPLA miało na celu porównanie 2 strategii leczenia przeciwnadciśnieniowego (amlodypina ± peryndopryl vs atenolol ± bendroflumetiazyd) w zapobieganiu incydentom choroby wieńcowej u 19 257 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie występowała choroba niedokrwienności serca w wywiadzie i co najmniej 3 inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było łącznie wystąpienie zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i choroby wieńcowej zakończonych zgonem. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu znacznego zmniejszenia śmiertelności w ramieniu amlodypiny w porównaniu z ramieniem atenololu.

Schemat leczenia amlodypina ± peryndopryl skuteczniej obniżał ciśnienie krwi na ramieniu niż schemat oparty na atenololu, ze średnią różnicą skurczową w próbie wynoszącą 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) i różnicą rozkurczową wynoszącą 1,9 mmHg ($p < 0,0001$). W porównaniu ze schematem opartym na atenololu, amlodypina ± peryndopryl zmniejszały ryzyko zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem + choroby wieńcowej powodującej zgon o 10%, przy uwzględnieniu niemożliwego zawału mięśnia sercowego o 13% ($p = 0,04$); zdarzeń wieńcowych o 13% ($p = 0,007$); zdarzeń i zabiegów sercowo-naczyniowych o 16% ($p < 0,0001$); śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny o 11% ($p = 0,02$); śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24% ($p = 0,001$); udar zakończony i niezakończony zgonem o 23% ($p = 0,0003$); rozwój cukrzycy o 30% ($p < 0,0001$); rozwój zaburzeń czynności nerek o 15% ($p = 0,02$); zakończona i niezakończona zgonem niewydolność serca o 16% (NS).

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

Po 3 miesiącach schemat oparty na peryndoprylu i amlodypinie wykazał klinicznie i statystycznie znaczące średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (25,9/16,9 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan/amlodypina (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań).

Ciepłota tętnicza była kontrolowana u 56,4% pacjentów leczonych schematem opartym na peryndoprylu i amlodypinie wobec 49,0% leczonych schematem walsartan/amlodypina ($p = 0,002$), odsetki osób odpowiadających na leczenie wyniosły odpowiednio 87,4% wobec 81,6% ($p < 0,001$).

Przewaga schematu opartego na peryndoprylu i amlodypinie nad schematem walsartan-amlodypina w odniesieniu do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz odsetka osób odpowiadających na leczenie były widoczne od 1 miesiąca i utrzymywały się do 6 miesięcy.

Wyniki te zostały potwierdzone 24-godzinny automatycznym pomiarem ciśnienia tętniczego (ang. *automated blood pressure monitoring*, ABPM) przeprowadzonym w podgrupie 1 029 pacjentów. Po 3 i 6 miesiącach obniżenie średniego dla całej doby ciśnienia skurczowego i rozkurczowego było większe dla schematu opartego na peryndoprylu i amlodypinie (odpowiednio 15,5/9,4 mmHg i 17/10,4 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan-amlodypina (odpowiednio 12,7/8,0 mmHg i 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

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

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

Odsetek pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym statystycznie znacząco zwiększał się wraz z każdym zwiększeniem dawki peryndoprylu i amlodypiny w każdym okresie oceny ($p < 0,001$ do 3 miesiąca i $p \leq 0,003$ do 6 miesiąca).

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: zawroty głowy, kaszel i obrzęk.

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

Peryndopryl+indapamid

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $> 100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli randomizowani do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka, dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu (versus 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie otrzymującej enalapryl ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku większych dawek peryndoprylu i indapamidu niż dawek w produkcie zawierającym 2,5 mg i 0,625 mg oraz w produkcie zawierającym 5 mg i 1,25 mg.

Odnosnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

Badanie ADVANCE było wieloośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną o schemacie wieloczynnikowym 2×2 . Celami badania było określenie korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu produktu złożonego peryndoprylu z indapamidem w porównaniu z placebo przy zachowaniu dotychczasowego leczenia (porównanie w warunkach podwójnie ślepej próby) oraz określenie korzyści strategii intensywnej kontroli glikemii w oparciu o glikazydy w postaci MR (docelowe stężenie HbA1c - 6,5% lub poniżej) w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii (Badanie: *Prospective Randomised Open Study with Blinded Evaluation*, PROBE) w odniesieniu do poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Pierwotnym punktem końcowym badania było połączenie zdarzeń makronaczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) oraz mikronaczyniowych (nowe lub ulegające pogorszeniu przypadki nefropatii i retinopatii).

Ogółem włączono do badania 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 (średnie wartości: wiek 66 lat, BMI 28 kg/m², czas trwania cukrzycy 8 lat, HbA1c 7,5% i ciśnienie tętnicze 145/81 mmHg). Wśród nich 83% miało nadciśnienie tętnicze, 32% i 10% miało w wywiadzie odpowiednio chorobę makronaczyniową i mikronaczyniową a 27% miało mikroalbuminurię. Równoczesne leczenie obejmowało leki hipotensyjne (75%), leki hipolipemizujące (35%, głównie statyny 28%), aspirynę i inne leki przeciwplatekcyjne (47%).

Po 6-tygodniowej otwartej fazie przedrandomizacyjnej (run-in) przyjmowania produktu złożonego peryndoprylu z indapamidem i standardowej kontroli glikemii, pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do grupy placebo (n=5 571) i grupy leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem (n=5 569).

Po średnim okresie obserwacji 4,3 roku, leczenie produktem złożonym peryndoprylu z indapamidem spowodowało znaczące zmniejszenie o 9% względnego ryzyka pierwotnego punktu końcowego (95% CI [0,828; 0,996], p = 0,041). Ta korzyść była głównie spowodowana znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 14% (95% CI [0,75; 0,98], p = 0,025), śmiertelności sercowo-naczyniowej o 18% (95% CI [0,68; 0,98], p = 0,027) i wszystkich powikłań nerkowych o 21% (95% CI [0,74; 0,86], p < 0,001) w grupie leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem w porównaniu do grupy placebo.

W podgrupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym odnotowano znaczące zmniejszenie ryzyka liczonych łącznie poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych o 9% (95% CI [0,82; 1,00], p = 0,052) w porównaniu z grupą placebo.

Odnotowano także znaczące zmniejszenie względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 16% (95% CI [0,73; 0,97], p = 0,019), śmiertelności sercowo-naczyniowej o 20% (95% CI [0,66; 0,97], p = 0,023) i wszystkich powikłań nerkowych o 20% (95% CI [0,73; 0,87], p < 0,001) w grupie leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem w porównaniu do grupy placebo.

Korzyści interwencji obniżającej ciśnienie tętnicze były niezależne od korzyści obserwowanych przy strategii intensywnej kontroli glikemii.

Amlodypina

Badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (badanie morbidity-mortality) w celu porównania nowych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym – chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania), lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (51,5%), cukrzycę typu 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub za pomocą echokardiografii (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym były zakończone śmiercią przypadki choroby niedokrwiennej serca lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie chorych 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 ze wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p = 0,20).

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego CoAramlessa u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego peryndopryl z arginina+amlodypiny bezylan+indapamid we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podanie peryndoprylu, amlodypiny i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podania tych leków oddzielnie.

Peryndopryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

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

Spożycie pokarmu zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność, peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie białek osocza

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalone z moczem.

Indapamid

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie we krwi uzyskuje się po 1 do 2 godzinach.

Dystrybucja

Indapamid gromadzi się w erytrocytach i w 79% wiąże się z białkami osocza i erytrocytami. Jest wchłaniany przez ścianę naczyń krwionośnych w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych dzięki wysokiej rozpuszczalności w lipidach.

Metabolizm i eliminacja

70% pojedynczej dawki doustnej jest eliminowane przez nerki, a 23% przez przewód pokarmowy. Indapamid jest metabolizowany w znacznym stopniu - 7% niezmienionego produktu znajduje się w moczu w ciągu 48 godzin po podaniu. Okres półtrwania eliminacji (faza β) indapamidu wynosi około 15-18 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest u osób w podeszłym wieku podobny, jak i u osób młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku.

U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać ostrożnie, w zależności od czynności nerek.

Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. Należy kontrolować czynność nerek. W związku z tym, standardowa kontrola lekarska będzie obejmować kontrolę stężenia kreatyniny i potasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

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

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

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

Amlodypina

Działanie toksyczne na rozrodczość

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

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie* większa od maksymalnej, klinicznej, zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów. W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

Indapamid

Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia chlorek sześciowodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sodu wodorowęglan

Krzemionka koloidalna uwodniona

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające: 10, 30, 60, 90, 100 lub 120 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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