

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dironorm, 20 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 11 mm z wygrawerowanym znakiem „CF2” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów dorosłych.

Dironorm jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych, u których ciśnienie krwi jest skutecznie kontrolowane przy jednoczesnym podawaniu lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to 1 tabletka na dobę. Maksymalna dawka dobową to 1 tabletka. Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Dironorm, dlatego można go stosować niezależnie od posiłków, tj. przed, podczas lub po posiłku.

Złożone produkty lecznicze nie są na ogół odpowiednie do rozpoczynania leczenia. Produkt leczniczy Dironorm jest wskazany jedynie u pacjentów, u których w wyniku stopniowego zwiększania dawek, optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi odpowiednio: 20 mg i 5 mg. Jeżeli konieczne jest dostosowanie dawki, należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej oraz dawki podtrzymującej u pacjentów z niewydolnością nerek, należy u każdego pacjenta indywidualnie, stopniowo zwiększać dawki stosując dowolne połączenia lizynoprylu i amlodypiny.

Podczas leczenia produktem leczniczym Dironorm należy kontynuować monitorowanie czynności nerek oraz stężenie potasu i sodu w surowicy. W razie pogorszenia czynności nerek należy odstawić produkt leczniczy Dironorm i zastąpić go odpowiednio dobranymi dawkami poszczególnych składników tego produktu. Amlodypina nie jest eliminowana poprzez dializę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ustalono dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Dlatego też doboru dawki należy dokonywać ostrożnie, a leczenie należy rozpocząć od dolnej granicy zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy u każdego pacjenta indywidualnie, stopniowo zwiększać dawki stosując dowolne połączenia lizynoprylu i amlodypiny.

Farmakokinetyka amlodypiny nie była badana w ciężkiej niewydolności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki i stopniowo ją zwiększać.

Dzieci i młodzież (< 18 roku życia)

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Dironorm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 roku życia)

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały zmian skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i lizynoprylu wynikających z wieku pacjenta. W celu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku, należy u każdego pacjenta indywidualnie, stopniowo zwiększać dawki stosując dowolne połączenia lizynoprylu i amlodypiny.

4.3 Przeciwwskazania

Dotyczące lizynoprylu:

- Nadwrażliwość na lizynopryl lub na którykolwiek inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Dotyczące amlodypiny:

- Nadwrażliwość na amlodypinę lub na którąkolwiek pochodną dihydropirydyny.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory (np. istotne hemodynamicznie zwężenie zastawki aortalnej).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

Dotyczące produktu leczniczego Dironorm:

Wszystkie powyżej wymienione przeciwwskazania dotyczące pojedynczych substancji czynnych dotyczą także produktu złożonego Dironorm.

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia dotyczące pojedynczych substancji czynnych wymienione poniżej należy wziąć pod uwagę w czasie stosowania złożonego produktu leczniczego Dironorm.

Dotyczące lizynoprylu:

Niedociśnienie tętnicze objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem, otrzymujących lizynopryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np.

w wyniku leczenia diuretykami, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego reninozależnego (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Największe ryzyko dotyczy pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla konieczność stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego objawowego, należy uważnie monitorować rozpoczęcie leczenia i dostosowanie dawki. Podobne zalecenia odnoszą się także do pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie potrzeby, podać roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które zazwyczaj można podawać bez problemu po zwiększeniu ciśnienia tętniczego poprzez uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lizynoprylem.

Niedociśnienie tętnicze w przebiegu ostrego zawału mięśnia sercowego

Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli istnieje niebezpieczeństwo dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 100 mmHg lub mniej lub pacjentów we wstrząsie kardiogennym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze się utrzymuje (ciśnienie skurczowe krwi mniejsze niż 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podczas podawania lizynoprylu pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkowanie początkowe lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny pacjenta, a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Regularne monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny u tych pacjentów jest standardowym postępowaniem lekarskim.

U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. W takiej sytuacji opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek występowało zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielkie i przemijające, zwłaszcza, jeżeli lizynopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W ostrym zawałe mięśnia sercowego nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z objawami zaburzeń czynności nerek, określonymi jako stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 177 mikromol/l i (lub) białkomocz powyżej 500 mg/24 h. Jeżeli zaburzenie czynności nerek rozwinie się w trakcie leczenia lizynoprylem (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 265 mikromol/l lub podwojenie wartości sprzed leczenia), należy rozważyć odstawienie lizynoprylu.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, zgłaszano rzadko występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) całej krtani. Obrzęk może wystąpić w dowolnym momencie podczas terapii. W takich przypadkach lizynopryl należy natychmiast odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować pacjenta, aby potwierdzić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta. Nawet w przypadkach, kiedy występuje tylko obrzęk języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko opisywano przypadki zgonów spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po przebytym zabiegu na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, które może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym ze stosowaniem inhibitorów ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów dializowanych

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie stosujących inhibitor ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec odstawiając czasowo inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów udało się uniknąć wystąpienia opisywanych reakcji, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale nawracały one, gdy przypadkowo ponownie zastosowano produkt leczniczy.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową, przechodzącym w piorunującą martwicę wątroby i prowadzącym (niekiedy) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów, u których wystąpiła

żółtaczką lub odnotowano znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie lizynoprylu i zastosować odpowiednie postępowanie.

Neutropenia /Agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po przerwaniu stosowania inhibitora ACE.

Lizynopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących terapię immunosupresyjną, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid oraz u pacjentów, u których współistnieją te czynniki, zwłaszcza w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, w kilku przypadkach nie odpowiadające na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl jest stosowany u takich pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie ilości krwinek białych, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Rasa

Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powoduje występowanie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek większej częstości występowania niskiej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami o właściwościach hipotensyjnych, lizynopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem takiego działania, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas, jak również pacjenci, którzy przyjmują inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i lizynoprylu (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając preparaty, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu w czasie karmienia piersią.

Dotyczące amlodypiny:

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z zaawansowaną 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 kanałów wapniowych, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki oraz zapewnienie odpowiedniej kontroli.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące lizynoprylu

Leki moczopędne

Jeżeli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Dironorm zastosuje się dodatkowo lek moczopędny, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addytywne.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne, szczególnie ci, którym niedawno zalecono stosowanie leków moczopędnych, mogą doświadczyć nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia lizynoprylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego spowodowanego lizynoprylem można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli kuchennej zawierające potas

Chociaż w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Jeżeli lizynopryl jest stosowany jednocześnie z lekami moczopędnymi powodującymi utratę potasu, hipokaliemia spowodowana lekami moczopędnymi może ulec złagodzeniu.

Lit

Opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksyczności litu oraz nasilać już zwiększoną toksyczność litu spowodowaną przez inhibitory ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lizynoprylu z litem; jeżeli jest to konieczne należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Przewlekłe stosowanie NLPZ może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ i inhibitory ACE wykazują działanie addytywne, zwiększając stężenie potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. To działanie jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku lub odwodnione.

Sole złota

U pacjentów stosujących leczenie inhibitorami ACE zgłaszano z większą częstością występowanie reakcji azotynopodobnych (objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych obejmujące zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze, które może być bardzo ciężkie) po zastosowaniu soli złota w iniekcjach (na przykład sodu aurotiojabłczanu).

Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych preparatów może nasilać hipotensyjne działanie lizynoprylu. Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpyschotyczne/ Leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych preparatów znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpyschotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy w surowicy i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Zjawisko to wydaje się być bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Lizynopryl może być stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Interakcje dotyczące amlodypiny

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne takiej zmiany farmakokinetyki może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

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

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

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Dironorm nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Brak odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dironorm u kobiet w ciąży. Jednakże stosowanie obu substancji czynnych w okresie ciąży, nie jest zalecane lub jest przeciwwskazane (szczegółowe informacje dotyczące substancji czynnych, patrz poniżej).

W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie produktem leczniczym Dironorm należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.4). Stosowania produktu leczniczego Dironorm nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym

profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie produktem leczniczym Dironorm uważane jest za niezbędne.

Szczegółowe informacje dotyczące lizynoprylu

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Ryzyko teratogennego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie zostało rozstrzygnięte na podstawie danych epidemiologicznych, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważane jest za niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie alternatywne. Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży zwiększa ryzyko toksyczności dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego lub trzeciego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania nerek oraz czaszki. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Szczegółowe informacje dotyczące amlodypiny

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży jest zalecane jedynie w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dironorm lub obydwu substancji czynnych w okresie karmienia piersią, jego stosowanie nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

Płodność

Nie ma dostępnych danych pochodzących z odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Dironorm na płodność.

Dotyczące amlodypiny

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dotyczące lizynoprylu

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, iż niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

Dotyczące amlodypiny

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

W związku z powyższym, produkt leczniczy Dironorm może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (szczególnie w początkowym okresie leczenia).

4.8 Działania niepożądane

W trakcie kontrolowanego badania klinicznego częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów (n=195) otrzymujących obie substancje czynne jednocześnie nie była większa niż w czasie monoterapii. Działania niepożądane były ograniczone do działań wcześniej zgłaszanych dla amlodypiny i (lub) lizynoprylu. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne, przemijające i rzadko uzasadniały przerwanie leczenia produktem Dironorm. Do najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia skojarzonego należały: ból głowy (8%), kaszel (5%) i zawroty głowy (3%).

Częstość działań niepożądanych została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W trakcie leczenia niezależnie lizynoprylem i amlodypiną zaobserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane lizynoprylu	Działanie niepożądane amlodypiny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Trombocytopenia, leukocytopenia,
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Choroby autoimmunologiczne	Reakcje alergiczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang.	

		SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Zmiany nastroju, zaburzenia snu	Bezsennność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Dezorientacja psychiczna	Dezorientacja
	Nieznana	Depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie w początkowym okresie leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Omdlenie	
Zaburzenia oka	Niezbyt często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), tachykardia, kołatanie serca	
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ortostatyczne	Uderzenia gorąca

	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), objaw Raynauda	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel	
	Niezbyt często	Nieżyt nosa	Duszność, nieżyt nosa
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli, zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie zatok	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, niestrawność	Wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżniania (w tym biegunka i zaparcia), suchość w ustach
	Rzadko	Suchość w ustach	
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit	Zapalenie trzustki, zapalenia żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nasilona potliwość, świąd, wysypka, wykwity skórne
	Rzadko	Łuszczyca, pokrzywka, łysienie, nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	

	Bardzo rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilona potliwość skóry, skórne pseudochłoniaki*	Obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często		Obrzęk kostek
	Niezbyt często		Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenie czynności nerek	
	Niezbyt często		Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, mocznica	
	Bardzo rzadko	Skapomocz/bezmocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja, ginekomastia
	Rzadko	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często		Obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	Zmęczenie, osłabienie	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

	Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszony hematokryt, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy, hiponatremia	
	Bardzo rzadko		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**

* Zgłaszano wystąpienie zespołu chorobowego, który może obejmować jeden lub więcej spośród wymienionych objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie przeciwciała jądrowe (ANA), zwiększony odczyn Biernackiego (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

**w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Po zastosowaniu amlodypiny zgłaszano także pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania u ludzi produktu leczniczego Dironorm.

Dotyczące przedawkowania lizynoprylu

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są nieliczne. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przypadku przedawkowania jest podanie roztworu soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylne podanie katecholamin, jeżeli preparaty te są dostępne. Jeżeli przyjęcie leku nastąpiło niedawno, należy dążyć do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4 – specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie czasowej elektrostymulacji serca. Należy często monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Dotyczące przedawkowania amlodypiny

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest 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 zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu prowadzącego do zgonu.

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 i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podanie dożylnie glukonianu wapnia może wpływać korzystnie, poprzez odwrócenie 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 zmniejszało szybkość wchłaniania amlodypiny.

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

Przedawkowanie produktu leczniczego Dironorm może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych ze znaczącym niedociśnieniem, wstrząsem krążeniowym, zaburzeniami elektrolitowymi, niewydolnością nerek, hiperwentylacją, tachykardią, kołataniem serca, bradykardią, zawrotami głowy, rozdrażnieniem i kaszlem. Zaleca się leczenie objawowe (ułożenie pacjenta na plecach, obserwacja i w razie potrzeby wspomaganie czynności serca i układu oddechowego, ciśnienia krwi, równowagi wodno-elektrolitowej i stężenia kreatyniny). W przypadku poważnego niedociśnienia należy unieść kończyny dolne, i gdy podanie dożylnie płynu nie spowoduje dostatecznej poprawy, konieczne może być leczenie wspomagające lekami obkurczającymi naczynia obwodowe, chyba, że są one przeciwwskazane. Jeżeli jest taka możliwość, można rozważyć leczenie wlewem angiotensyny II. Podanie dożylnie glukonianu wapnia może wpływać korzystnie, poprzez odwrócenie skutków blokady kanałów wapniowych. Bradykardia powinna być skorygowana przez podanie atropiny. W przypadku bradykardii opornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie czasowej elektrostymulacji serca. Ponieważ wchłanianie amlodypiny jest powolne, w niektórych przypadkach można zastosować płukanie żołądka (lub wywołanie wymiotów oraz podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało szybkość wchłaniania amlodypiny. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami. Lizynopryl można usunąć z krążenia układowego hemodializą. Należy unikać stosowania wysoko przepuszczalnych błon poliakrylonitrylowych w czasie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i blokery kanału wapniowego
Kod ATC: C09BB03

Dironorm to produkt leczniczy złożony zawierający dwie substancje czynne: lizynopryl i amlodypinę.

Lizynopryl

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylo-dipeptydazy. Hamuje enzym konwertujący angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do peptydu zwężającego naczynia krwionośne – angiotensyny II. Zmniejsza to stężenie angiotensyny II w osoczu i aldosteronu oraz zwiększa stężenie rozszerzającej naczynia bradykininy. Zmniejsza opór obwodowy i ciśnienie tętnicze krwi. Zmianom tym może towarzyszyć zwiększenie pojemności wyrzutowej serca i wzrost przepływu nerkowego, przy niezmienionej częstotliwości akcji serca. U pacjentów z hiperglikemią lizynopryl przyczynia się do przywrócenia silnie zaburzonej czynności śródbłonna.

Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu zwykle występuje 1 godzinę po przyjęciu i osiąga maksymalne nasilenie po 6 godzinach. Działanie leku utrzymuje się przez 24 godziny i jest zależne od dawki. Działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu utrzymuje się także w leczeniu długoterminowym. Nagłe przerwanie leczenia lizynoprylem nie wiąże się ze znaczącym wzrostem ciśnienia krwi (efektem „z odbicia”).

Chociaż lek działa głównie za pośrednictwem układu renina-angiotensyna-aldosteron, lizynopryl jest również skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z niską aktywnością reniny w osoczu.

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano lizynopryl z antagonistą kanału wapniowego u 335 pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z początkową nefropatią, objawiającą się mikroalbuminurią. Lizynopryl podawany w dawce 10 mg do 20 mg raz na dobę, przez 12 miesięcy powodował zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 13/10 mm Hg oraz wydalania albumin z moczem o 40%. W porównaniu z antagonistą kanału wapniowego, który wywoływał podobne obniżenie ciśnienia tętniczego, u osób leczonych lizynoprylem stwierdzono znaczne zmniejszenie wydalania albumin z moczem, co dowodzi, że hamowanie ACE przez lizynopryl powoduje zmniejszenie mikroalbuminurii w wyniku bezpośredniego działania na tkankę nerek, oprócz działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Amlodypina

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny antagonist kanału wapniowego lub antagonist jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina jest odpowiednia do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie, dotyczące zachorowalności i śmiertelności, zatytułowane „Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT*), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg/dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem 12,5-25 mg/dobę, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku powyżej 55 lat, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: przebyty zawał serca lub udar mózgu (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub wywiad dotyczący innego epizodu związanego z miażdżycą tętnic (choroba sercowo-naczyniowa) (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwotnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i

chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Co więcej, nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlortalidon: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat, przeważnie z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszały ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl

Lizynopryl jest inhibitorem ACE nie zawierającym grupy sulfhydrylowej, czynnym po podaniu doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lizynoprylu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu około 7 godzin, chociaż obserwowano tendencję do niewielkiego wydłużenia czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Średnie wchłanianie lizynoprylu wynosi około 25% (na podstawie zawartości w moczu), przy zmienności dla poszczególnych pacjentów wynoszącej 6-60% dla badanego zakresu dawek (5-80 mg). U pacjentów z niewydolnością serca całkowita dostępność biologiczna ulega zmniejszeniu do około 16%. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja i wiązanie z białkami

Lizynopryl nie wiąże się z białkami surowicy innymi niż krążący enzym konwertujący angiotensynę (ACE). W badaniach na szczurach wykazano, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Eliminacja

Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem. W przypadku wielokrotnego dawkowania efektywny okres półtrwania w stanie kumulacji wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Wykres stężenia w surowicy cechuje się przedłużoną fazą końcową, która nie przyczynia się do kumulacji leku. Faza końcowa prawdopodobnie odzwierciedla ulegające wysyceniu wiązanie z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

Właściwości farmakokinetyczne w specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością wątroby powodują zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (około 30% na podstawie zawartości w moczu), ale zwiększenie narażenia (około 50%) w porównaniu z osobami zdrowymi, na skutek zmniejszenia klirensu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale jest to istotne klinicznie tylko w przypadku, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) jest mniejszy niż 30 ml/min. W łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) średnia wartość AUC była zwiększona tylko o 13%, natomiast w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) obserwowano 4,5-krotne

zwiększenie średniej wartości AUC. Lizynopryl może być usuwany w wyniku dializy. Podczas 4-godzinnej hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejszało się średnio o 60%, a klirens dializacyjny wynosił 40 - 55 ml/min.

Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na lizynopryl niż osoby zdrowe (zwiększenie AUC średnio o 125%), ale na podstawie zawartości lizynoprylu w moczu stwierdzono, że wchłanianie ulega zmniejszeniu o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lizynoprylu był badany u 29 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, z GFR większym niż 30 ml/min/1,73m². Po podaniu dawek od 0,1 do 0,2 mg/kg, maksymalne stężenie lizynoprylu w osoczu w stanie równowagi wystąpiło w ciągu 6 godzin, a stopień wchłaniania ustalony na podstawie odzysku substancji czynnej z moczu wyniósł 28%. Wartości te są podobne do uzyskanych u dorosłych.

W tym badaniu wartości AUC i C_{max} u dzieci były podobne do uzyskanych u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mają zwiększone stężenie leku we krwi oraz większe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC - zwiększenie o około 60%) w porównaniu z osobami młodszymi.

Amlodypina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64 do 80%. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja i wiązanie z białkami osocza

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka osocza.

Metabolizm/Eliminacja:

Okres półtrwania amlodypiny w końcowej fazie eliminacji w osoczu wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem; tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne w specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby:

Dostępne są tylko 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 AUC o około 40-60%.

Pacjenci w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania eliminacji.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg, zarówno raz na dobę, jak i dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/godzinę oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/godzinę. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Informacje dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Jednoczesne stosowanie obu substancji czynnych

Brak doniesień o jakichkolwiek interakcjach pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Dironorm. Parametry farmakokinetyczne (AUC, C_{max} , t_{max} , okres półtrwania) nie różniły się od parametrów poszczególnych składników produktu.

Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Dironorm z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego lizynopryl i amlodypinę.

Dotyczące lizynoprylu

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, wywierają szkodliwy wpływ na późną fazę rozwoju płodu, powodując obumarcie płodu oraz wady wrodzone, w szczególności dotyczące czaszki. Obserwowano także toksyczny wpływ na płód, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu i przetrwały przewód tętniczy. Uznaje się, że zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na układ renina-angiotensyna-aldosteron płodu, a częściowo niedokrwieniem na skutek niedociśnienia tętniczego u matki i zmniejszeniem przepływu krwi pomiędzy łożyskiem a płodem oraz zmniejszeniem zaopatrzenia płodu w tlen i (lub) składniki odżywcze.

Dotyczące amlodypiny

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie 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 masy ciała.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości zapewniającej 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 2-krotnie* większa od maksymalnej zalecanej klinicznie dawki, 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.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, 8-krotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu 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 i komórek Sertoliego.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna, 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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W tekturowym pudełku znajduje się 30 lub 90 tabletek w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20083 → M. 05. 2012r.

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

M. 05. 2012r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

M. 05. 2012r.