

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki
Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki
Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki
Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

4 mg +5 mg: białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami.

4 mg + 10 mg: białe do prawie białych dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki, z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

8 mg + 5 mg: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami.

8 mg + 10 mg: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amlessa jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których objawy są kontrolowane podczas jednoczesnego podawania peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w produkcie Amlessa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

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

Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego.

Jeśli konieczna jest zmiana dawki, dawkę należy zmodyfikować poprzez zmianę dawki poszczególnych składników leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego standardowa kontrola medyczna obejmuje w takim przypadku kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.

Produkt leczniczy Amlessa można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min, natomiast nie jest on odpowiedni dla u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U tych pacjentów zalecane jest oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników.

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Amlessa u dzieci i młodzieży, ponieważ w tej grupie pacjentów nie ustalono skuteczności stosowania i tolerancji peryndoprylu, podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z amlodypiną.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE, w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Związane z amlodypiną

- Ciężkie niedociśnienie.
- Nadwrażliwość na amlodypinę lub na inne dihydropirydyny.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego.

Związane z produktem leczniczym Amlessa

Wszystkie wymienione powyżej przeciwwskazania do stosowania poszczególnych składników produktu odnoszą się również do produktu złożonego Amlessa.

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników leku odnoszą się również do produktu złożonego Amlessa.

Związane z peryndoprylem

Ostrzeżenia specjalne

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Taka reakcja może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach produkt leczniczy Amlessa należy natychmiast odstawić, a pacjenta poddać obserwacji, aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, powodując niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podawanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym, niezwiązanym z inhibitorami ACE, w wywiadzie, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano uprzedniego obrzęku twarzy, a stężenie inhibitora C-1 esteraazy pozostawało w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE.

Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferazą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów takie reakcje nie występowały, jeśli inhibitory ACE były okresowo odstawiane, ale pojawiały się po nieumyślnej ekspozycji na działanie tych leków.

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były zgłaszane u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurynol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W

przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym i jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedoborem płynów w wyniku leczenia moczopędnego, stosujących dietę z ograniczeniem soli, poddawanych dializoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty, a także u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z grupy dużego ryzyka objawowego niedociśnienia, podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi.

Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, podać 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj przebiega bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości płynów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w wyniku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (patrz punkt 4.2).

Rutynowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowego postępowania medycznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę, leczonych inhibitorami ACE, zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zaprzestaniu terapii. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli również występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie występowała choroba naczyniowo-nerkowa, nastąpiło, zwykle niewielkiego stopnia i przemijające, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leku moczopędnego. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Różnice etniczne

Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z większą częstością występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u

pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Kaszel jest zwykle suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora ACE.

Operacje/Znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie preparatami, które powodują niedociśnienie, produkt leczniczy Amlessa może blokować tworzenie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dzień przed operacją. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyną jest powyższy mechanizm, można je wyrównać przez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

Zwiększenie stężenia potasu w surowicy obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 roku życia), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna oraz jednocześnie stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu oraz zamienników soli zawierających potas, a także innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny). Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne zaburzenia rytmu serca, czasem zakończone zgonem. Jeśli jednocześnie stosowanie któregośkolwiek z wyżej wymienionych preparatów z peryndoprylem jest konieczne, należy zachować ostrożność oraz regularnie oznaczać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy uważnie monitorować glikemię podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Związane z amlodypiną

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Tak jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów oraz regularnie oznaczać aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z niewydolnością serca leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Podczas długoterminowych, kontrolowanych placebo badań nad stosowaniem amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA o etiologii niezwiązanej z niedokrwieniem, stosowanie amlodypiny wiązało się ze zwiększoną częstością obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic w częstości nasilenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Związane z produktem leczniczym Amlessa

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Amlessa oraz litu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub suplementów potasu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z peryndoprylem

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu oraz zamienniki soli zawierające potas
Chociaż stężenie potasu w surowicy pozostaje zazwyczaj w zakresie prawidłowym, u niektórych pacjentów przyjmujących peryndopryl może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne użycie wyżej wymienionych leków jest wskazane z powodu wystąpienia hipokaliemii należy zachować ostrożność oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Lit

Opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczność (poważne działanie neurotoksyczne) podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Nie zaleca się jednoczesnego podawania peryndoprylu z litem. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Estramustyna

Ryzyko zwiększenia częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy o działaniu hipoglikemizującym)

Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może nasilać działanie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą otrzymujących insulinę lub sulfonamidy o działaniu hipoglikemizującym. Bardzo rzadko zgłaszano występowanie hipoglikemii (prawdopodobnie występuje poprawa tolerancji glukozy, co skutkuje zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Leki moczopędne

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza u pacjentów z niedoborem objętości płynów i (lub) soli, może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu stosowania inhibitora ACE. Ryzyko niedociśnienia można zmniejszyć poprzez zaprzestanie podawania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli przed rozpoczęciem leczenia z użyciem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności:

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4, erytromycyny u młodych pacjentów oraz diltiazemu u pacjentów w podeszłym wieku prowadziło do zwiększenia stężenia amlodypiny w osoczu odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne. Nie można wykluczyć, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny razem z inhibitorami CYP3A4. Jednakże nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych związanych z taką interakcją.

Induktory CYP3A4 (ryfampicyna, ziele dziurawca, leki przeciwpadaczkowe, tj. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon)

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu w wyniku zwiększonego metabolizmu wątrobowego amlodypiny wywołanego tymi induktorami. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4 i w razie konieczności dostosować dawkę amlodypiny.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Leki beta-adrenolityczne stosowane w leczeniu niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol)

Ryzyko niedociśnienia, osłabienia czynności serca u pacjentów z niewydolnością serca utajoną lub niekontrolowaną (sumowanie działania inotropowego ujemnego). Ponadto lek beta-adrenolityczny może redukować do minimum odruch współczulny w przypadku wzmożonej reakcji hemodynamicznej.

Inne leczenie skojarzone:

W monoterapii amlodypina była bezpiecznie stosowana z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE, długodziałającymi azotanami, glicerolu triazotanem podawanym podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, syldenafilem, środkami zobojętniającymi kwas solny (wodorotlenek glinu w postaci żelu, wodorotlenek magnezu, simetikon), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Swoiste badania prowadzone z niektórymi z tych substancji wykazały brak wpływu na amlodypinę:

- Jednoczesne stosowanie amlodypiny i cymetydyny nie zmieniało farmakokinetyki amlodypiny.
- Skojarzone podawanie amlodypiny i sydenafilu powodowało, że każdy z tych leków wykazywał własne działanie obniżające ciśnienie tętnicze.
- Sok grejpfrutowy: jednoczesne podawanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą doustną dawką 10 mg amlodypiny 20 zdrowym ochotnikom nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Ponadto swoiste badania prowadzone z niektórymi z tych substancji wykazały brak wpływu amlodypiny na ich parametry farmakokinetyczne:

- Atorwastatyna: jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny nie powodowało znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

- Digoksyna: jednoczesne podawanie amlodypiny i digoksyny nie powodowało zmiany stężenia digoksyny w surowicy oraz klirensu nerkowego digoksyny u zdrowych ochotników.
- Warfaryna: u zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie amlodypiny nie powodowało znaczącej zmiany wpływu warfaryny na czas protrombinowy. Jednoczesne podawanie amlodypiny i warfaryny nie zmieniało czasu protrombinowego w reakcji na warfarynę.
- Cyklosporyna: badania farmakokinetyki z wykorzystaniem cyklosporyny wykazały, że amlodypina nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki cyklosporyny.

Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności:

Baklofen

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego, jeśli konieczne.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

- Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne) i leki rozszerzające naczynia krwionośne: jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu i amlodypiny.
- Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego też należy uważnie rozważyć takie skojarzenie.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody wskutek działania kortykosteroidów).
- Leki alfa-adrenolityczne (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna): nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego.
- Amifostyna: może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpowietrzne/środki znieczulające: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Na podstawie wpływu poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessa w pierwszym trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Amlessa jest przeciwwskazany do stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy nie jest zalecany w czasie karmienia piersią. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Amlessa, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża:

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze podawanie inhibitorów ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po potwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znanym czynnikiem uszkadzającym płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości

czaszki) oraz toksycznym dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

Dane pochodzące z nielicznych przypadków narażenia podczas ciąży nie wskazują, żeby amlodypina lub inni antagoniści wapnia wywierali szkodliwy wpływ na płód. Jednakże istnieje ryzyko przedłużonego porodu. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję podczas podawania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie podczas ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, kiedy nie ma bezpieczniejszego leku alternatywnego oraz jeśli sama choroba stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Laktacja:

Związane z peryndoprylem

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlessa. Zaleca się podawanie innych leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Związane z amlodypiną

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka matki. Podobni antagoniści wapnia typu dihydropirydyny przenikają do mleka matki.

Decyzję dotyczącą kontynuacji/zaprzestania karmienia piersią lub kontynuacji/zaprzestania stosowania amlodypiny należy podjąć po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania amlodypiny u matki.

Płodność:

Dane kliniczne odnośnie potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność nie są wytaczające.

W jednym badaniu na szczurach wykazano szkodliwe działanie na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Amlessa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były obserwowane podczas stosowania peryndoprylu lub amlodypiny podawanych oddzielnie, 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 ($< 1/10\,000$)
- Nieznana (częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo - narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia/neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza lub pancytopenia (patrz punkt 4.4)		Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna: pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Często	-
	Zawroty głowy	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często
	Drżenie	Niezbyt często	-
	Niedoczulica	Niezbyt często	-
	Parestezje	Niezbyt często	Często
	Hipertonia	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Splątanie	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	-
	Omdlenie	Niezbyt często	-
	Ból dławicowy	Rzadko	-
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	Często	-
	Niedociśnienie (oraz objawy z nim związane)	Niezbyt często	Często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Duszność	Niezbyt często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko

piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo rzadko	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Bóle brzucha, nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Zmiana częstości wypróżnień	Niezbyt często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Często
	Pica	Niezbyt często	-
	Biegunka, zaparcie	-	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quincke'go	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4).	-	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Odbarwienie skóry	Niezbyt często	-
	Zwiększona potliwość	Niezbyt często	-
	Potliwość	-	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka	Niezbyt często	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni	Niezbyt często	-
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, obrzęki obwodowe	Często	-
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	-
	Oslabienie	Niezbyt często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: AlAT i AspAT (zwykle związane z cholestazą)	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana

Dodatkowe informacje związane z amlodypiną

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego podczas stosowania antagonistów wapnia.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Amlessa u ludzi.

Dane dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone. Duże przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym i prawdopodobnie przedłużonym niedociśnieniem układowym. Niedociśnienie wywołane działaniem amlodypiny wymaga monitorowania na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej. Lek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ściany naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutek blokady kanałów wapniowych. Amlodypina nie jest usuwana za pomocą dializy.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania to podawanie 0,9% roztworu NaCl 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 katecholamin, jeśli takie leczenie jest dostępne. Peryndopryl może zostać usunięty z krążenia metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku opornej na leczenie bradykardii. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia.
Kod ATC: C09BB04.

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę 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*.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl wykazuje działanie we wszystkich stopniach nadciśnienia: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W rezultacie zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość akcji serca.

Z reguły zwiększa się przepływ krwi przez nerki, natomiast współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) pozostaje zazwyczaj bez zmian.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje 4 do 6 godzin od podania pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny: minimalne działanie stanowi około 87-100% działania maksymalnego.

Obniżenie ciśnienia tętniczego następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie normalizacja ciśnienia jest uzyskiwana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje efektu z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory.

U ludzi peryndopryl wykazuje potwierdzone działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Polepsza elastyczność dużych tętnic oraz zmniejsza współczynnik grubości ściany do światła naczynia w małych tętnicach.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową:

Badanie EUROPA było randomizowanym, wieloośrodkowym, międzynarodowym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z użyciem podwójnie ślepej próby, które trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat przydzielono losowo do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja wykazywała objawy choroby wieńcowej bez klinicznych objawów przedmiotowych niewydolności serca. Łącznie 90% pacjentów przeżyło wcześniej zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek oprócz leczenia konwencjonalnego, obejmującego inhibitory płytek, leki obniżające stężenie lipidów i leki beta-adrenolityczne.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i (lub) zatrzymanie akcji serca z pomyślną resuscytacją. Stosowanie peryndoprylu z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę powodowało znaczące bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,2%, odpowiadające względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) w odniesieniu do głównego punktu końcowego, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Amlodypina

Amlodypina jest antagonistą wapnia, hamującym napływ jonów wapnia do mięśni serca i naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dławicy przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale warunkują go następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, co zmniejsza całkowity opór obwodowy (afterload), który musi być pokonany przez serce. Odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie naczyń zwiększa dopływ tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z napadem dławicy typu Prinzmetala.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia (w pozycji leżącej oraz stojącej) w okresie 24 godzin.

U pacjentów z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1mm odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicowych, jak i zużycie glicerolu triazotanu.

Amlodypina nie powoduje niepożądanych działań metabolicznych ani zmian stężenia lipidów w osoczu i można ją stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną.

Przeprowadzono badanie ALLHAT (ang. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), którego celem było porównanie leczenia nowszym lekiem (amlodypiną lub inhibitorem ACE, jako lekami pierwszego rzutu) z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego. Nie było istotnych różnic w działaniu na układ sercowo-naczyniowy pomiędzy leczeniem amlodypiną a tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Dzieci i młodzież

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

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie płciowe oraz ogólny rozwój. Nie ustalono również długoterminowego wpływu leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w okresie dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania peryndoprylu i amlodypiny z produktu leczniczego Amlessa nie różnią się znacząco od wartości dla obu substancji w oddzielnie podawanych tabletkach.

Peryndopryl

Po doustnym podaniu peryndopryl jest wchłaniany szybko, by osiągnąć stężenie maksymalne w ciągu godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu wchłania się do krwioobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy 5 metabolitów, które są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ przyjmowanie posiłków zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a więc biodostępność, peryndopryl należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a stężeniem w osoczu.

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, jednak jest zależne od stężenia. Peryndoprylat jest usuwany z moczem, a końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, co skutkuje uzyskaniem stanu równowagi dynamicznej w ciągu 4 dni.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością serca lub nerek eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona (patrz punkt 4.2). Dlatego standardowe postępowanie medyczne obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Kinetyka peryndoprylu ulega zmianie u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amlodypina

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 6-12 godzinach od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Biodostępność nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

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

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co skutkuje zwiększeniem AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zalecany schemat dawkowania u osób w podeszłym wieku jest taki sam, jednak zwiększanie dawki należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek: patrz punkt 4.2.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby: Tak jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym z udziałem 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymywało amlodypinę w dawkach 1,25 mg i 20 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę.

U dzieci w wieku 6-12 lat oraz u młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano duże różnice w narażeniu pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

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

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

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

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

Amlodypina

Rakotwórczość, mutageneza, zaburzenia płodności

Badania na szczurach i myszach, którym przez dwa lata podawano amlodypinę w pokarmie w stężeniach odpowiadającym dawkom dobowym 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie dostarczyły dowodów na rakotwórczość. Największa dawka (która dla myszy była zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg na dobę na podstawie przeliczenia mg/m², a dla szczurów była dwukrotnie* większa) była bliska maksymalnej tolerowanej dawce dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

Badania rozrodczości wykazały, że antagoniści wapnia wykazują u kilku gatunków działanie toksyczne na zarodek i (lub) działanie teratogenne, zwłaszcza w formie zniekształceń dystalnych części szkieletu.

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

Badania rozrodczości u szczurów i myszy wykazały opóźniony termin porodu i jego dłuższe trwanie oraz mniejszą przeżywalność młodych w przypadku dawek około 50-krotnie większych niż maksymalne zalecane dawki dla ludzi na podstawie przeliczenia mg/kg.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki

Pozwolenie nr

Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki

Pozwolenie nr

Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki

Pozwolenie nr

Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO