

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dironorm, 10 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 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, płaska, o ściętych krawędziach tabletka z linią podziału po jednej stronie i wygrawerowanym znakiem „A+L” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów dorosłych.

Produkt leczniczy 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

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 tabletka na dobę. Maksymalna dawka dobową to 1 tabletka. 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 10 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, u każdego pacjenta indywidualnie należy stopniowo zwiększać oddzielnie dawki lizynoprylu i amlodypiny. Podczas leczenia produktem leczniczym Dironorm należy kontrolować czynność 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 leczniczego. Amlodypina nie jest eliminowana poprzez dializę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ustalono 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 rozpoczynać 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 wieku podeszłym powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały zmian skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub 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 połączenie lizynoprylu i amlodypiny.

Sposób podawania

Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Dironorm, dlatego można go stosować niezależnie od posiłków, tj. przed, podczas lub po posiłku.

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 i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Dotyczące amlodypiny:

- Nadwrażliwość na amlodypinę lub na którąkolwiek inną pochodną dihydropirydyny.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

Dotyczące produktu leczniczego Dironorm:

Wszystkie powyżej wymienione przeciwwskazania dotyczące pojedynczych substancji czynnych dotyczą także złożonego produktu leczniczego 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:

Objawowe niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 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).

Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano 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 objawowego niedociśnienia tętniczego, 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 tętnicze 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 ryzyko dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym, wynoszącym 100 mm Hg lub mniej lub pacjentów we wstrząsie kardiogennym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału, dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mm Hg lub mniej. Jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mm Hg lub mniej, dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze utrzymuje się (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mm Hg utrzymujące się dłużej niż 1 godzinę), należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), należy zachować ostrożność podczas podawania lizynoprylu pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, tak jak to ma 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. Ponieważ leki moczopędne mogą być czynnikiem ryzyka, należy je odstawić i kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni leczenia lizynoprylem.

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 ze istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu. W ostrym zawale 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 godz. 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 przebytych 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 ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

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

Rzekomoanafilaktyczne reakcje 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

Rzekomoanafilaktyczne reakcje podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy 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. jadłem 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 żółtaczka 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, małopłytkowości 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 allopurynol 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 ACE 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.

Zabieg chirurgiczny/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. Jeśli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem tego działania, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, ostrą dekompensacją czynności serca, odwodnieniem, z kwasicy metaboliczną lub stosujący leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas lub pacjenci, którzy przyjmują inne produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednoczesne 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. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważane jest za niezbędne.

W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE, oraz, w razie potrzeby, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu w czasie karmienia piersią.

Dotyczące amlodypiny:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 (klasa III i IV wg NYHA), zanotowano większą częstość występowania 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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością 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 lizynopryl zastosuje się dodatkowo lek moczopędny, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addycyjne. Pacjenci otrzymujący leki moczopędne, szczególnie ci, którym niedawno zalecono stosowanie leków moczopędnych, mogą doświadczyć nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania terapii lizynoprylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego spowodowanego lizynoprylem można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.2).

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. Czynnikiem 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 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; jeśli 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 zmniejszać 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 częstotliwością 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 leki przeciwnadciśnieniowe

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (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. To zjawisko 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 jednocześnie 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 przeciwgrzybiczne, makrolity 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) 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.

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 tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

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

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie 10 mg amlodypiny w dawkach wielokrotnych z 80 mg symwastatyny powodowało wzrost narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów stosujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

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

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 ciąży (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 trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania funkcji nerek oraz czaszki. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz 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 w okresie laktacji, 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 i 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 odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku 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 ($\geq 1/1000$ 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	Reakcja alergiczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju, zaburzenia snu	Bezsenność, wahania nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko Nieznana	Zaburzenia psychiczne Depresja	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane lizynoprylu	Działanie niepożądane amlodypiny
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	początku leczenia) Omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko		Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
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 nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego 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	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Udar naczyniowy mózgu, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4), Choroba 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane lizynoprylu	Działanie niepożądane amlodypiny
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, niestrawność	Wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżniania (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, wysypka, osutka, plamica, przebarwienia skóry, nasilona potliwość, świąd
	Rzadko	Łuszczyca, pokrzywka, łysienie, nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	
	Bardzo rzadko	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilona potliwość skóry, chłoniak rzekomy skóry*	Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
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	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane lizynoprylu	Działanie niepożądane amlodypiny
rozrodczego i piersi	Rzadko	Ginekomastia	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyst często	Zmęczenie, osłabienie	Obrzęk, zmęczenie Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Niezbyst często Rzadko Bardzo rzadko	Podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszony hematokryt, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy, hiponatremia	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała 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. Jeśli 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. Jeśli 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). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie czasowej elektrostymulacji serca. Należy często monitorować parametry życiowe, stężenia elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy

Dotyczące przedawkowania amlodypiny:

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Objawy:

Dostępne dane wskazują, iż duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu tętniczym, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu włącznie prowadzącego do zgonu.

Leczenie:

Klinicznie znamienne niedociśnienie tętnicze 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. Dożylnie podanie 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 tętniczym, 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 tętniczego 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.

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, lizynopryl i amlodypina
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. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II, co powoduje rozszerzenie naczyń tętniczych i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może wywoływać zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Uważa się, że mechanizm, za pomocą którego lizynopryl obniża ciśnienie krwi polega głównie na hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak lizynopryl ma działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. ACE jest identyczny z kininazą II, enzymem powodującym rozpad bradykininy. Kwestią do wyjaśnienia pozostaje, czy zwiększenie stężenia bradykininy, silnie działającego peptydu rozszerzającego naczynia, ma wpływ na działanie lecznicze lizynoprylu.

Wpływ lizynoprylu na śmiertelność i chorobowość u pacjentów z niewydolnością serca został zbadany poprzez porównanie stosowania dużej dawki (32,5 mg lub 35 mg raz na dobę) i małej dawki (2,5 mg lub 5 mg raz na dobę). W badaniu z udziałem 3164 pacjentów, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 46 miesięcy dla pacjentów pozostających przy życiu, stosowanie dużej dawki lizynoprylu spowodowało, w porównaniu do stosowania małej dawki, zmniejszenie ryzyka dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizację z dowolnej przyczyny o 12% ($p = 0,002$) oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji związanej z układem sercowo-naczyniowym o 8% ($p = 0,036$). Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (8%; $p=0,128$) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (10%; $p=0,073$). W analizie post-hoc, liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów leczonych dużą dawką była zmniejszona o 24% ($p=0,002$) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi małą dawkę. Korzyści dotyczące objawów były podobne u pacjentów przyjmujących dużą i małą dawkę lizynoprylu. Wyniki badania ukazały, że ogólne profile zdarzeń niepożądanych dla pacjentów leczonych dużą lub małą dawką lizynoprylu były podobne, zarówno w rodzaju jak i w ilości. Zdarzenia możliwe do przewidzenia, wynikające z blokowania ACE, takie jak niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia czynności nerek, były łatwe do opanowania i rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia. U pacjentów stosujących dużą dawkę lizynoprylu kaszel występował z mniejszą częstością niż u pacjentów przyjmujących małą dawkę.

W badaniu GISSI-3, z wykorzystaniem układu czynnikowego 2 x 2, mającym na celu porównanie działania lizynoprylu oraz triazotanu glicerolu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu przez 6 tygodni, u 19 394 pacjentów, którzy otrzymywali lek w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego lizynopryl powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 11% względem grupy kontrolnej (2 $p=0,03$). W przypadku triazotanu glicerolu zmniejszenie ryzyka nie było znaczące, ale leczenie skojarzone lizynoprylem i triazotanem glicerolu powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 17% względem grupy kontrolnej (2 $p=0,02$). W podgrupach osób w podeszłym wieku (wiek >70 lat) oraz kobiet, zdefiniowanych uprzednio jako pacjenci narażeni na duże ryzyko śmiertelności, obserwowano znaczną korzyść w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, który stanowiły śmiertelność ogółem i zaburzenia czynności serca. Po 6 miesiącach także obserwowano znaczne korzyści w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dla wszystkich pacjentów, jak również podgrup dużego ryzyka u osób leczonych lizynoprylem lub lizynoprylem i triazotanem glicerolu przez 6 tygodni, co wskazuje na profilaktyczne działanie lizynoprylu. Jak w przypadku każdego leku rozszerzającego naczynia, leczenie lizynoprylem powodowało zwiększenie częstości występowania niedociśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek, jednak nie wiązało się to z proporcjonalnym zwiększeniem śmiertelności.

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano lizynopryl z antagonistą wapnia u 335 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z początkową nefropatią, charakteryzowaną przez mikroalbuminurię, lizynopryl podawany w dawce 10 mg do 20 mg 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 wapnia, 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.

Leczenie lizynoprylem nie wpływa na kontrolę glikemii, co udowodniono poprzez brak znaczącego wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

W badaniu klinicznym z udziałem 115 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o masie ciała mniejszej niż 50 kg otrzymywali 0,625 mg, 2,5 mg lub 20 mg lizynoprylu raz na dobę, a pacjenci o masie ciała 50 kg lub większej otrzymywali 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg lizynoprylu raz na dobę. Pod koniec 2. tygodnia lizynopryl podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki z trwałą skutecznością przeciwnadciśnieniową po podaniu dawek większych niż 1,25 mg.

Działanie to potwierdzono w fazie odstawienia, gdzie wartość ciśnienia rozkurczowego była o około 9 mmHg większa u pacjentów przyjmujących placebo niż u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia średnimi i dużymi dawkami lizynoprylu. Zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie lizynoprylu było zgodne wśród kilku podgrup demograficznych: wiek, skala Tannera, płeć i rasa.

Amlodypina

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

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.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek 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 (bez względu na przyczynę) 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 o około 16%. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja i wiązanie z białkami

Lizynopryl 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 całkowicie 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 zmniejszenie to jest 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 dynamicznej 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. Wartości AUC i C_{max} u dzieci, oznaczone w tym badaniu, 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 amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. 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 i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w osoczu wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i 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 12 miesięcy 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/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. 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

Lizynopryl

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o tradycyjne badania bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnego dawkowania, genotoksyczności i działania rakotwórczego. 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.

Amlodypina

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, mutageneza

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 dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m^2 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/m^2 powierzchni ciała, ośmiokrotnie* 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 mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 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

30 lub 90 tabletek w białych blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.
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

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

15436

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

2009-04-29

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-02-28

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616