

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prestarium, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY


Jedna tabletki zawiera 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,790 mg peryndoprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (13,870 mg).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła tabletki z wytłoczonym napisem „10/10” po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Co-Prestarium jest wskazane jako leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują peryndopryl i amlodypinę w takich samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

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

Stosowanie złożonego preparatu o ustalonych dawkach nie jest odpowiednie do rozpoczęcia terapii. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, można zalecić zmodyfikowanie dawki produktu Co-Prestarium lub można rozważyć zastosowanie poszczególnych składników preparatu w postaci oddzielnych tabletek.

Pacjenci z niewydolnością nerek oraz pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Wydalanie peryndoprylatu u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek jest zmniejszone. Dlatego też zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne powinno obejmować częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu.

Produkt Co-Prestarium może być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min, nie powinien być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. U tych pacjentów dawkę należy dobierać indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu.

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostało ustalone. Dlatego też u tych chorych produkt Co-Prestarium należy stosować z zachowaniem środków ostrożności.

Dzieci i młodzież

Produkt Co-Prestarium nie powinien być stosowany u dzieci oraz młodzieży z powodu nieustalonej skuteczności i tolerancji peryndoprylu i amlodypiny, stosowanych oddzielnie, jak i w skojarzeniu.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub inny inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie;
- wrodzony 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 jakiegokolwiek inne dihydropirydyny;
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny;
- zwężenie drogi odpływu lewej komory (np. wysokiego stopnia zwężenie zastawki aortalnej);
- niestabilna dławica piersiowa (wyłączając dławicę Prinzmetala);
- pozawałowa niewydolność serca (podczas pierwszych 28 dni).

Związane z produktem Co-Prestarium:

Wszystkie wyżej wymienione przeciwwskazania odnoszące się do każdego składnika preparatu, również dotyczą produktu Co-Prestarium.

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia, dotyczące każdego składnika, odnoszą się także do produktu Co-Prestarium.

Związane z peryndoprylem

Ostrzeżenia specjalne

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8).

Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Co-Prestarium, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjenci powinni być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a poziom C-1 esterazy był

prawidłowy. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, przyjmujących jednocześnie inhibitory ACE, rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można jednak uniknąć przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Neutropenia/Agranulocytoza/Trombocytopenia/Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE była obserwowana neutropenia lub agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować peryndopryl u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby białych krwinek, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorami ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zalecane środki ostrożności

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w trakcie leczenia produktem Co-Prestarium.

Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

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

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa

Peryndopryl, tak jak inne inhibitory ACE, należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, jak również u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i kardiomiopatią przerostową.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka powinna być ustalana indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem jednostronnym tętnicy nerkowej, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez poprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącą zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczk, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt Co-Prestarium może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu, a także zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub

też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasem śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednocześnie stosowanie peryndoprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci chorzy na cukrzycę

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Związane z amlodypiną

Środki ostrożności

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Tak jak w przypadku wszystkich antagonistów kanałów wapniowych okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Należy zachować środki ostrożności stosując lek u tych pacjentów oraz uważnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjenci z niewydolnością serca

Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z zachowaniem środków ostrożności. W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) z amlodypiną stosowaną u pacjentów z niewydolnością serca III i IV stopnia wg NYHA o podłożu innym niż niedokrwienie, stwierdzono zwiększenie ilości doniesień wystąpienia obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę pomimo braku istotnej różnicy w częstości nasilenia objawów niewydolności serca w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1).

Związane z produktem Co-Prestarium

Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jak wymieniono powyżej, należy także odnosić do produktu Co-Prestarium.

Środki ostrożności

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem laktazy (typu Lapp) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Interakcje

Jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium z litem, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz dantrolenem jest niezalecane (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Związane z peryndoprylem

Jednoczesne stosowanie niezalecane

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

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje prawidłowe, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające

potas mogą prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego powodu nie zaleca się leczenia skojarzonego peryndoprylem i powyższymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

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

Estramustyna

Ryzyko zwiększonej częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

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

Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i niewybiórczymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące)

Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, otrzymujących insulinę lub sulfonamidy hipoglikemizujące. Występowanie epizodów hipoglikemii jest bardzo rzadkie (jest to prawdopodobnie związane z poprawą tolerancji glukozy skutkującej zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Leki moczopędne

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie z zaburzeniami gospodarki wodno–elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekiem moczopędnym, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem, stosowanym w małych i zwiększanych dawkach.

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (nitritoid reaction) (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów stosujących preparaty złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Dantrolen (we wlewie): u zwierząt obserwowano przypadki migotania komór powodujące padnięcie zwierząt, po podaniu werapamilu i dantrolenu dożylnie. Biorąc te dane pod uwagę należy unikać kojarzenia amlodypiny i dantrolenu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Induktory CYP3A4 (ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego, leki przeciwdrgawkowe, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon): jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu w związku ze zwiększonym metabolizmem amlodypiny w wątrobie indukowanym przez te leki. Należy zachować ostrożność w przypadku kojarzenia amlodypiny z induktorami CYP3A4 i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę amlodypiny.

Inhibitory CYP3A4 (itakonazol, ketokonazol): jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększonego stężenia amlodypiny i zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania amlodypiny z itakonazolem lub ketokonazolem i w razie konieczności odpowiednio modyfikować dawkę amlodypiny.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Antagoniści receptorów beta stosowane w niewydolności serca (bisoprolol, karwedilol, metoprolol): ryzyko niedociśnienia, osłabienia czynności serca u pacjentów z niewydolnością serca, może być śmiertelne lub niekontrolowane (dodanie ujemnego efektu inotropowego). Dodatkowo, beta-adrenolityk może zmniejszać odpowiedź układu współczulnego w przypadku nadmiernej reakcji hemodynamicznej.

Inne skojarzenia

W monoterapii, amlodypina była bezpiecznie podawana z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE, długo działającymi azotanami, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi (żel z wodorotlenkiem glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Specyficzne badania przeprowadzone z innymi lekami wykazały brak wpływu na amlodypinę:

- jednoczesne stosowanie amlodypiny z cymetydyną nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych amlodypiny.
- jednoczesne stosowanie sildenafilu i amlodypiny spowodowało, iż każdy z tych leków niezależnie wykazał zwiększone działanie hipotensyjne.
- sok grejpfrutowy: jednoczesne zastosowanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą dawką 10 mg amlodypiny u 20 zdrowych ochotników nie wykazało istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny.

Specyficzne badania przeprowadzone z niektórymi lekami wykazały, że amlodypina nie ma wpływu na ich parametry farmakokinetyczne:

- atorwastatyna: jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny nie powodowały istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarnym;
- digoksyna: jednoczesne stosowanie amlodypiny i digoksyny nie powodowało zmian stężenia digoksyny w surowicy lub klirensu digoksyny u zdrowych ochotników;
- warfaryna: u zdrowych ochotników płci męskiej, jednoczesne stosowanie amlodypiny nie zmieniało istotnie działania warfaryny na czas protrombinowy;
- cyklosporyna: badania farmakokinetyczne z cyklosporyną wykazały, że amlodypina nie zmienia istotnie parametrów farmakokinetycznych cyklosporyny.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Baklofen

Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie krwi oraz czynność nerek i odpowiednio modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli konieczne.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

- Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia: jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększać działanie obniżające ciśnienie peryndoprylu i amlodypiny.
Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia krwi, dlatego należy zachować ostrożność.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego (związanego z retencją soli i wody przez kortykosteroidy).
- Leki blokujące receptory alfa (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna): zwiększone działanie obniżające ciśnienie tętnicze i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.
- Amifostyna: może zwiększać przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki stosowane w znieczuleniu: zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.6 Cięża i laktacja

Zważywszy na działanie poszczególnych składników tego produktu leczniczego na ciężę i laktację: produkt Co-Prestarium nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt Co-Prestarium jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Produkt Co-Prestarium nie jest zalecany podczas laktacji. Zatem należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie produktu Co-Prestarium, biorąc pod uwagę znaczenie tej terapii dla matki.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

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

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być pod dokładną kontrolą lekarską w celu wykrycia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Dane pochodzące z ograniczonej liczby przypadków narażonych cięż nie wykazują szkodliwego działania amlodypiny czy innych antagonistów kanałów wapniowych na płód. Niemniej jednak może

wystąpić ryzyko przedłużającego się porodu. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Związane z peryndoprylem

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Związane z amlodypiną

Nie wiadomo, czy amlodypina jest wydzielana do mleka. Podobni antagoniści kanałów wapniowych będący pochodnymi dihydropirydyny są wydzielani do mleka.

Ze względu na środki ostrożności karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia amlodypiną.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główce plemników, które mogą zaburzać zapłodnienie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Co-Prestarium na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że rzadko mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia peryndoprylem i amlodypiną, podawanymi oddzielnie, są wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów narządowych i następujących częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów 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
	Trombocytopenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i 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	Bezsensowność	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
	Drżenia	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czucia	Niezbyt często	-
	Parestezje	Niezbyt często	Często
	Wzmoczone napięcie (hipertonie)	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Zawroty głowy	-	Często
Zaburzenia oka	Stan splątania	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Palpitacje	Często	-
	Omdlenia	Niezbyt często	-
	Bóle dławicowe Dławica piersiowa	Rzadko -	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Często	-
	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Niezbyt często	Często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Kaszel	Bardzo rzadko	Często
	Skurecz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Ból brzucha, nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Niezbyt często	Często
	Zmieniona czynność jelit	Niezbyt często	-

	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Często
	Spaczenie smaku	Niezbyt często	-
	Biegunka, zaparcie	-	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko -	- Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quincke'go Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko -	- Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Zaburzenia koloru skóry	Niezbyt często	-
	Zwiększona pocenie się Pocenie się	Niezbyt często -	- Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka	Niezbyt często	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni	Niezbyt często	-
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, obrzęk obwodowy	Często	-
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	-
	Astenia	Niezbyt często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT (przeważnie jako konsekwencja cholestazy)	Bardzo rzadko	-
	Zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	-	Rzadko

	Zwiększone stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)	-	REGON: 015249601 Nieznana
--	---	---	------------------------------

Dodatkowa informacja dotycząca amlodypiny

Opisywano wyjątkowe przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego po zastosowaniu antagonistów wapnia.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Co-Prestarium u ludzi.

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone. Duże przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z następującym znacznym i przedłużonym niedociśnieniem. Każde niedociśnienie związane z przedawkowaniem amlodypiny wymaga obserwacji na intensywnym oddziale kardiologicznym. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych. Amlodypina nie może być eliminowana przez dializę.

Dostępne dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi są ograniczone.

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE są: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, palpacje, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecany postępowaniem w przypadku przedawkowania peryndoprylu jest dożylnie podanie roztworu soli fizjologicznej. W razie wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli dostępne, można rozważyć podanie we wlewie angiotensyny II i (lub) dożylnie podanie katecholamin.

Peryndopryl może być usuwany z krążenia ustrojowego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii. Czynności życiowe, stężenia elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy powinny być stale monitorowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i blokery kanałów wapniowych; kod ATC: C09BB04.

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący, kinaza, jest egzopeptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Zahamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie negatywnego sprzężenia zwrotnego spowodowanego uwalnianiem reniny) oraz zmniejszenia sekrecji aldosteronu. Z powodu inaktywacji bradykininy, zahamowanie ACE także powoduje zwiększoną aktywność krążących miejscowych układów kalikreina-kinina (i na tej drodze także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm bierze udział w działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel).

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują aktywności dotyczącej hamowania ACE *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; zmniejsza skurczowe i rozkurczowe ciśnienie zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opory obwodowe prowadząc do zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

W konsekwencji, zwiększa się przepływ naczyniowy bez jakiegokolwiek wpływa na częstość akcji serca.

Przepływ nerkowy, z reguły, zwiększa się, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) zazwyczaj nie zmienia się.

Aktywność przeciwnadciśnieniowa jest największa w okresie od 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny, wskaźnik T/P wynosi 87-100%. Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia jest osiągana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia zjawiska tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie prowadzi do wystąpienia efektu „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca. U ludzi potwierdzono naczyniorozszerzające właściwości peryndoprylu. Peryndopryl poprawia elastyczność dużych tętnic, a także zmniejsza warstwę środkową ściany małych tętnic.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie EUROPA kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwało 4 lata.

12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu w połączeniu z tert-butylaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu w połączeniu z arginina) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie, 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego, podczas którego stosowano inhibitory płytek krwi, leki zmniejszające stężenia lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu w połączeniu z tert-butylaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu w połączeniu z arginina) raz na dobę, spowodowało znaczne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, całkowite zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiło 2,2%, co odpowiada RRR 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001) w porównaniu do placebo.

Amlodypina

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

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie jest w pełni ustalony. Niemniej wiadomo, że amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowite opory obwodowe (afterload), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zapotrzebowanie mięśnia serca na energię i zmniejsza zużycie tlenu.
- prawdopodobnie amlodypina rozszerza też główne tętnice wieńcowe i tętniczki wieńcowe, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Z powodu opóźnionego początku działania, amlodypina nie nadaje się do leczenia ostrego nadciśnienia.

U pacjentów z chorobą wieńcową, zastosowanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowitą pracę serca, wydłuża czas do wystąpienia bólu wieńcowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza częstość bólów dławicowych, a także zastosowanie nitrogliceryny.

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

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

33357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia serca lub udar w wywiadzie w okresie powyżej 6. miesięcy od włączenia do badania lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (51,5%), cukrzycę typu II (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia serca rozpoznaną w badaniu EKG lub ECHO (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone śmiercią przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia serca niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie chorych otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,70] p=0,65). Wśród drugorzędowych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Współczynnik i zakres absorpcji peryndoprylu i amlodypiny z produktu Co-Prestarium nie różni się w sposób istotny, odpowiednio od współczynnika i zakresu absorpcji peryndoprylu i amlodypiny z oddzielnych postaci farmaceutycznych.

Peryndopryl

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

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

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

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

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg.

Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensyny, lecz jest zależny od stężenia. Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca czy nerek (patrz punkt 4.2). W takich przypadkach konieczne jest ścisła obserwacja pacjenta z częstym oznaczaniem stężenia kreatyniny i potasu.

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

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

Amlodypina

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

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Około 60% podanej dawki jest wydalane w moczu, 10% - jako niezmienniona amlodypina.

Zastosowanie u osób w podeszłym wieku: czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku. Zalecane dawkowanie u osób w podeszłym wieku jest takie same, niemniej jednak w przypadku zwiększania dawki należy zachować ostrożność.

Zastosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek: patrz punkt 4.2.

Zastosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby: tak jak i inni antagoniści wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

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

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

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

Amlodypina

Badania toksykologiczne u zwierząt wykazały brak szczególnego ryzyka dla ludzi w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności, karcynogenności, wpływu na płodność i w badaniach z powtarzaniem dawkami. Toksykologiczne badania nad rozrodczością u szczurów wykazały przedłużony czas trwania ciąży oraz zwiększoną śmiertelność około- i poporodową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 lub 50 tabletek w pojemniku PP, z zakrętką LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Pudełko zawierające 1 pojemnik po 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 lub 50 tabletek.

Pudełko zawierające 2 pojemniki po 28, 30 lub 50 tabletek.

Pudełko zawierające 3 pojemniki po 30 tabletek.

Pudełko zawierające 4 pojemniki po 30 tabletek.

Pudełko zawierające 10 pojemników po 50 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Francja

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

Pozwolenie nr 14898

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

05.11.2008

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

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobnów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Zabkowska 41, 03-736 Warszawa
REGON: 015249601

08.06.10r.